

Universidad de Deusto Deustuko Unibertsitatea

**Facultad de Filosofía y Ciencias de la Educación
(FICE)**

Departamento de Psicología

Tesis Doctoral

**El deterioro neuropsicológico en la
enfermedad de Parkinson sin demencia:
características del deterioro cognitivo leve y
del funcionamiento viso-perceptual y
mnésico verbal**

Daniel Marañón Balbuena

Bilbao, Mayo de 2009



Universidad de Deusto Deustuko Unibertsitatea

**Facultad de Filosofía y Ciencias de la Educación
(FICE)**

Departamento de Psicología

Programa de Doctorado: Salud y Familia

El deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin demencia: características del deterioro cognitivo leve y del funcionamiento viso-perceptual y mnésico verbal

Tesis Doctoral presentada por Don Daniel Marañón Balbuena
Dirigida por el Doctor Imanol Amayra Caro

El Director

El Doctorando

18 de Mayo de 2009

Financiación

El presente trabajo de investigación fue financiado mediante las Ayudas para la realización de Proyectos de Investigación Básica y/o Aplicada del Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco durante el periodo 2006-2007. Código HU2006-12.

*El cerebro por sí solo no es responsable de la mente, aun
cuando sea un órgano necesario para su manifestación.
En efecto, un cerebro aislado es un absurdo biológico
tan carente de sentido como un individuo aislado.*

Sir Julian Huxley

*Like a tear in all we know
once dissolved, we are free to grow
“What is human?,... What is more?”
I’ll answer this
when I get home*

Eddie Vedder

*La gota horada la roca,
no por su fuerza sino por su constancia.*

Ovidio (Poeta Latino)

Agradecimientos

Como de una cordada que trata de coronar una cumbre inaccesible, a lo largo de estos tres años y medio han sido muchas las personas que han posibilitado construir un campamento base del que partir en días claros y regresar en momentos de ventisca. Aunque también he de agradecer la ayuda de todos aquellos que han hecho que salga de la tienda de campaña muy temprano y me aventure en estilo alpino no únicamente hacia la cumbre, sino también a disfrutar de la vía y el camino.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Imanol Amayra la valentía mostrada al confiar en el posible trabajo que podría desempeñar y por mantener la fe en la finalización del presente estudio a pesar de las ventiscas y tormentas vividas. Te agradezco Imanol haber suscitado en mí el compromiso de investigar y de construir el ideal de hombre renacentista, hay que disfrutar y saber de todo un poco en esta vida, siempre sin perder el buen humor, la ironía y las ganas de reírse a carcajada limpia. Me lo he pasado como un enano durante estos años. Gracias por tu supervisión, ayuda, cercanía y confianza.

Al Equipo de Investigación en Gerontología de la Universidad de Deusto y al conjunto de personas del Departamento de Psicología que han compartido su saber conmigo, muchísimas gracias.

Al conjunto de clínicos que han participado en el presente trabajo, el Dr. Juan María Uterga del Servicio de Neurología del Hospital de Basurto, el Dr. Juan Carlos Gómez-Esteban de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital de Cruces y la Dra. Marian Gómez Beldarrain del Servicio de Neurología del Hospital de Galdakao, agradecer su ayuda y participación sin la que este trabajo no hubiera sido posible llevarse a cabo.

Por otro lado, agradecer tanto a las personas afectadas por la enfermedad de Parkinson como a sus familiares su participación desinteresada en el presente estudio. No fueron 52, sino muchos más, con nombres y apellidos y con una historia que contar, así como con grandes esperanzas. Si en algún momento alguno de vosotros sufrió

durante la ardua evaluación, sabed que los esfuerzos por los que encontrar nuevos hallazgos para mejorar vuestra calidad de vida en el futuro no han sido en vano. En este sentido, gracias a las personas de la Asociación Parkinson Bizkaia (ASPARBI) por movilizar a sus asociados y haberlo hecho todo tan sencillo. De igual manera, agradecer a todas las personas que participaron en el grupo contraste su aguante y saber estar. Muchos acudieron únicamente con el objetivo de saber como estaban de “cabeza” y no huyeron despavoridos.

Entre otros, no me olvido de los compañeros y amigos de expedición de la Universidad que en tantos momentos han tenido que aguantarme. La gente del laboratorio de Aprendizaje: Miguel Ángel, Cris, Fernando y antiguo compañero de cordada Servan, todos ellos expertos en piratería informática, excel y causalidad. Un guiño en esta ascensión a Javi, excelentísimo neuropsicólogo de la “Republica” de Santutxu, a “Mr. Apego” Gaizka y muy especialmente a Arkaitz, el “Broker de Lutxana”, y a María y Nuria, con quienes creo que formamos un equipo cum...

Agradecer a todos y cada uno de los grandes amigos de mi más cercano microsistema, su comprensión y apoyo en mis múltiples ausencias y desvaríos, así como durante la escritura de mi particular *Hija de Piromano*. Eskerrik asko Bota Piñue 1.1.1, baina benetan... especialmente a Karlox y a Aritz.

Finalmente, agradecer a tí Aita tu capacidad de apasionarte por la observación del mundo que nos rodea y a tí Ama, agradecer la fuerza que promueve buscar eso que nos apasiona. Gracias a vuestra herencia habéis posibilitado que construya una realidad en la que la pasión y el alcance se hagan uno. A tí Aitite, agradecer tu mandato transgeneracional en el que la constancia que horada la roca me permite disfrutar y escalar un poco más alto para ver el mundo de forma diferente. Y por último, a esa persona que no fuerza la realidad, que te hace sentir que puedes dar aun mucho más construyendo una alternativa en la que atraer a la buena suerte, decirle gracias por ir subiéndome a mi propia montaña, gracias Arantza por animarme a aventurarme y darme cobijo en el campamento base.

Eskerrik asko danori, bihotz-bihotzez.

*A vosotros, ama y aita,
a mi aitite Victor,
y a tí Arantza,
por construir el campamento base
del que salir y refugiarse*

ÍNDICE GENERAL

PARTE I: MARCO TEÓRICO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| 2. REVISIÓN HISTÓRICA SOBRE EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 6 |
| 2.1. PERIODO PREVIO A JAMES PARKINSON..... | 7 |
| 2.2. JAMES PARKINSON Y SU <i>ENSAYO SOBRE LA PARÁLISIS AGITANTE</i> | 9 |
| 2.3. LAS CONTRIBUCIONES DE JEAN-MARTIN CHARCOT..... | 15 |
| 2.3.1. El temblor..... | 16 |
| 2.3.2. La bradicinesia y la rigidez..... | 17 |
| 2.3.3. Trastornos de la marcha..... | 17 |
| 2.3.4. Síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson: primera referencia sobre la afectación cognitiva..... | 18 |
| 2.4. PERIODO POSTERIOR A JEAN-MARTIN CHARCOT..... | 19 |
| 3. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: SITUACIÓN ACTUAL..... | 22 |
| 3.1. INTRODUCCIÓN AL ESTADO DE CONOCIMIENTO ACTUAL..... | 23 |
| 3.2. DISTINGUIENDO CONCEPTOS: EL PARKINSONISMO Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 25 |
| 3.3. EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 28 |
| 3.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS..... | 31 |
| 3.4.1. El temblor en reposo..... | 32 |
| 3.4.2. La rigidez..... | 33 |
| 3.4.3. La bradicinesia..... | 34 |
| 3.4.4. La inestabilidad postural..... | 35 |
| 3.5. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 36 |
| 3.6. BREVE INTRODUCCIÓN A LA NEUROLOGÍA Y NEUROFISIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LOS GANGLIOS BASALES..... | 38 |

| | |
|---|-----------|
| 4. EL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 43 |
| 4.1. INTRODUCCIÓN A LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LA ENFERMEDAD DE PÁRKINSON..... | 44 |
| 4.2. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 46 |
| 4.2.1. Epidemiología del deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson..... | 46 |
| 4.2.2. Epidemiología de la demencia..... | 48 |
| 4.3. EL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 49 |
| 4.3.1. Introducción al concepto de deterioro cognitivo leve..... | 50 |
| 4.3.2. El deterioro cognitivo leve específico de la enfermedad de Parkinson..... | 56 |
| 4.3.3. La relación existente entre el deterioro cognitivo leve y la demencia en la enfermedad de Parkinson..... | 60 |
| 4.4. LA DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 62 |
| 4.4.1. Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (EP-D) Vs demencia con cuerpos de Lewy (DLB); una breve introducción..... | 66 |
| 4.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 68 |
| 4.5.1. La gravedad de la enfermedad y los signos y síntomas parkinsonianos..... | 68 |
| 4.5.2. La edad y la duración de la enfermedad..... | 73 |
| 4.5.3. Los Trastornos neuropsiquiátricos..... | 74 |
| 4.5.4. Predictores del deterioro cognitivo en la evaluación neuropsicológica..... | 76 |
| 4.6. EL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: LOS DÉFICITS COGNITIVOS..... | 77 |
| 4.6.1. Memoria..... | 81 |
| 4.6.1.1. <i>Los sistemas de memoria del ser humano</i> | 81 |
| 4.6.1.2. <i>El deterioro de la memoria específico en la enfermedad de Parkinson</i> | 87 |
| 4.6.1.3. <i>Déficits en la memoria de reconocimiento en la enfermedad de Parkinson</i> | 92 |
| 4.6.1.4. <i>Déficits en la memoria prospectiva en la enfermedad de Parkinson</i> | 95 |
| 4.6.2. Función ejecutiva/frontal..... | 97 |
| 4.6.3. Función viso-perceptual..... | 101 |
| 4.6.3.1. <i>Los sistemas viso-perceptuales y la enfermedad de Parkinson</i> | 101 |
| 4.6.3.2. <i>El deterioro visoespacial específico en la enfermedad de Parkinson</i> | 103 |

| | |
|---|-----|
| 4.6.3.3. <i>La evaluación neuropsicológica del deterioro visoespacial en la enfermedad de Parkinson</i> | 106 |
| 4.6.3.4. <i>El papel de los principales marcadores de envejecimiento cognitivo en la capacidad visoespacial en la enfermedad de Parkinson: la inteligencia fluida y cristalizada, la velocidad de procesamiento de la información y el funcionamiento ejecutivo</i> | 108 |
| 4.6.3.5. <i>La disfunción visoespacial y su relación con la gravedad y sintomatología parkinsoniana</i> | 111 |
| 4.6.4. <i>La atención y la velocidad de procesamiento de la información</i> | 115 |
| 4.6.5. <i>Lenguaje</i> | 116 |
| 4.7. BASES NEUROANATÓMICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON | 118 |

PARTE II: ESTUDIO EMPÍRICO

| | |
|--|------------|
| 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS | 122 |
| 5.1. JUSTIFICACIÓN..... | 123 |
| 5.2. DISEÑO..... | 124 |
| 5.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO..... | 125 |
| 5.4. HIPÓTESIS DE TRABAJO..... | 126 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODO | 130 |
| 6.1. PARTICIPANTES..... | 131 |
| 6.2. PROCEDIMIENTO..... | 137 |
| 6.3. VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS..... | 139 |
| 6.4. INSTRUMENTOS Y MEDIDAS DERIVADAS DE LOS MISMOS..... | 140 |
| 6.4.1. Evaluación neuropsicológica: instrumentos y variables..... | 140 |
| 6.4.1.1. <i>Funcionamiento cognitivo global</i> | 142 |
| 6.4.1.1.1. <i>Mini Mental State Examination (MMSE)</i> | 142 |
| 6.4.1.1.2. <i>Subtest Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III (WAIS-III)</i> | 144 |
| 6.4.1.1.3. <i>Estimación de la Inteligencia Premórbida</i> | 144 |
| 6.4.1.2. <i>Atención sostenida y velocidad de procesamiento de la información</i> | 145 |
| 6.4.1.2.1. <i>Trail Making Test-A (TMT-A)</i> | 146 |
| 6.4.1.2.2. <i>Stroop, subtest de Palabras (P) y Colores (C)</i> | 147 |

| | |
|---|------------|
| 6.4.1.3. <i>Funcionamiento ejecutivo</i> | 148 |
| 6.4.1.3.1. <i>Subtest Matrices de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III (WAIS-III)</i> | 148 |
| 6.4.1.3.2. <i>Five-point Test (FPT)</i> | 150 |
| 6.4.1.3.3. <i>Test de fluidez verbal semántica y fonológica (TFVs / TFVf)</i> | 152 |
| 6.4.1.3.4. <i>Stroop, subtest de Palabras-Colores (Stroop PC)</i> | 154 |
| 6.4.1.4. <i>Memoria verbal</i> | 156 |
| 6.4.1.4.1. <i>Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense (TAVEC)</i> | 156 |
| 6.4.1.4.2. <i>Prueba de memoria prospectiva del Rivermead Behavioral Memory Test</i> | 161 |
| 6.4.1.5. <i>Capacidad Viso-perceptual</i> | 163 |
| 6.4.1.5.1. <i>The Judgment of Line Orientation (JLO)</i> | 163 |
| 6.4.1.5.2. <i>Copia de Pentagonos del MMSE</i> | 166 |
| 6.4.1.5.3. <i>The Benton Facial Recognition Test (BFRT)</i> | 167 |
| 6.4.2. <i>Evaluación neuropsiquiátrica: instrumentos y variables neuropsiquiátricas</i> | 168 |
| 6.4.2.1. <i>Inventario Neuropsiquiátrico (NPI)</i> | 168 |
| 6.4.3. <i>Evaluación de las actividades instrumentales de la vida diaria: instrumentos y variables asociadas a las mismas</i> | 169 |
| 6.4.3.1. <i>El Cuestionario de Actividad Funcional</i> | 169 |
| 6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 171 |
| 7. RESULTADOS | 176 |
| 7.1. DIFERENCIAS EN EL RENDIMIENTO DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS ENTRE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LAS PERSONAS NEUROLÓGICAMENTE SANAS | 177 |
| 7.1.1. <i>Análisis del perfil neuropsicológico de los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y las personas neurológicamente sanas</i> | 177 |
| 7.1.2. <i>Análisis del rendimiento diferencial entre los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y las personas neurológicamente sanas en las pruebas empleadas en la evaluación neuropsicológica</i> | 178 |
| 7.2. DIFERENCIAS EN EL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO ENTRE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE, LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DISFUNCIÓN COGNITIVA Y LAS PERSONAS NEUROLÓGICAMENTE SANAS | 181 |
| 7.2.1. <i>Análisis del perfil neuropsicológico de los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve, sin deterioro cognitivo leve y las personas neurológicamente sanas</i> | 184 |

| | |
|--|------------|
| 7.2.2. Análisis del rendimiento diferencial entre los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve, sin deterioro cognitivo leve y las personas neurológicamente sanas en las pruebas empleadas en la evaluación neuropsicológica..... | 186 |
| 7.3. RELACIÓN ENTRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y LAS VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA..... | 192 |
| 7.3.1. Comparación de las tres muestras clínicas en base a la escala de Hoehn y Yahr..... | 192 |
| 7.3.2. Comparación de las dos muestras subclínicas agrupadas en base al predominio de la sintomatología parkinsoniana..... | 197 |
| 7.3.3. Comparación de las dos muestras subclínicas agrupadas en base al comienzo de la sintomatología parkinsoniana en el hemisferio lateral izquierdo y el hemisferio lateral derecho..... | 200 |
| 7.3.4. Las variables clínicas y sociodemográficas y el rendimiento neuropsicológico en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia..... | 203 |
| 7.3.4.1. <i>Funcionamiento cognitivo global</i> | 206 |
| 7.3.4.2. <i>Velocidad de Procesamiento de la información</i> | 206 |
| 7.3.4.3. <i>Funcionamiento ejecutivo</i> | 208 |
| 7.3.4.4. <i>Memoria Verbal</i> | 210 |
| 7.3.4.5. <i>Capacidad viso-perceptual</i> | 211 |
| 7.3.5. La disfunción neuropsicológica en la enfermedad de Parkinson sin demencia y su relación con la actividad funcional en actividades instrumentales de la vida diaria..... | 213 |
| 7.4. ANÁLISIS DEL DETERIORO VISO-PERCEPTUAL EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA..... | 214 |
| 7.4.1. Análisis cuantitativo y cualitativo del deterioro visoespacial en la enfermedad de Parkinson sin demencia evaluado a través del JLO..... | 214 |
| 7.4.2. Variables clínicas y sociodemográficas y el rendimiento en tareas visoespaciales y visoconstructivas en la enfermedad de Parkinson sin demencia..... | 216 |
| 7.4.3. La relación entre la disfunción visuo-perceptual y el deterioro atencional y disejecutivo en la enfermedad de Parkinson sin demencia..... | 218 |
| 7.4.4. El deterioro en atención selectiva como mediador entre la inteligencia fluida y la disfunción viso-perceptual..... | 223 |
| 7.5. ANÁLISIS DEL DETERIORO EN MEMORIA VERBAL ESPECÍFICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA..... | 228 |
| 7.5.1. Análisis del rendimiento mostrado por los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y las personas neurológicamente sanas, así como el de los pacientes con deterioro cognitivo leve y los grupos sin disfunción cognitiva, en la tarea de recuerdo libre inmediato y de aprendizaje serial..... | 228 |

| | |
|--|------------|
| 7.5.2. La relación entre el deterioro en memoria verbal y el deterioro ejecutivo en la enfermedad de Parkinson sin demencia..... | 230 |
| 7.5.3. Análisis de las diferencias en Memoria de Reconocimiento entre los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y el grupo contraste, así como el de los pacientes con deterioro cognitivo leve y los grupos sin disfunción cognitiva: análisis de los índices de Discriminabilidad total, de <i>fuentes</i> y <i>novel</i> | 231 |
| 7.5.4. Análisis de las diferencias en el Recuerdo y en la Memoria de Reconocimiento y sus respectivos índices de Discriminabilidad entre los pacientes con enfermedad de parkinson sin demencia y las personas neurológicamente sanas, así como el de los pacientes con deterioro cognitivo leve y los grupos sin disfunción cognitiva..... | 233 |
| 8. DISCUSIÓN..... | 236 |
| 8.1. EL PERFIL Y EL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA..... | 237 |
| 8.2. EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA..... | 243 |
| 8.3. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON..... | 248 |
| 8.4. ANÁLISIS ESPECÍFICO DEL DETERIORO VISO-PERCEPTUAL EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA..... | 253 |
| 8.5. ANÁLISIS ESPECÍFICO DEL DETERIORO DE LA MEMORIA VERBAL EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA..... | 260 |
| 8.6. LIMITACIONES METODOLÓGICAS Y REFLEXIONES SOBRE EL PRESENTE ESTUDIO..... | 263 |
| 9. CONCLUSIONES..... | 267 |
| 10. BIBLIOGRAFIA..... | 277 |
| 11. ANEXOS..... | 340 |

| | |
|--|------------|
| 12. ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN Y DIVULGACIÓN DEL PRESENTE ESTUDIO..... | 343 |
|--|------------|

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| <i>Figura 1.</i> Retrato de James Parkinson..... | 9 |
| <i>Figura 2.</i> <i>An essay on the shaking palsy (Un ensayo sobre la parálisis agitante)</i> (Parkinson, 1817)..... | 10 |
| <i>Figura 3.</i> Retrato de Jean-Martin Charcot..... | 15 |
| <i>Figura 4.</i> Sección coronal del cerebro que muestra el haz nigroestriatal y la localización de la selectiva degeneración dopaminérgica en los pacientes con EP..... | 39 |
| <i>Figura 5.</i> Diagrama de conexiones entre las diferentes estructuras de los ganglios basales..... | 41 |
| <i>Figura 6.</i> Ejemplo de la tarea de Matrices del WAIS III..... | 149 |
| <i>Figura 7.</i> Ítem ejemplo del JLO..... | 164 |
| <i>Figura 8.</i> Ítem ejemplo del BFRT..... | 167 |
| <i>Figura 9.</i> Perfil neurocognitivo (puntuaciones z) de las personas diagnosticadas de EP-ND y las personas neurológicamente sanas..... | 178 |
| <i>Figura 10.</i> Perfil neurocognitivo (puntuaciones z) de las personas diagnosticadas de EP-DCL, EP-NDCL y las personas neurológicamente sanas..... | 185 |
| <i>Figura 11.</i> Ejecución en las prueba de recuerdo libre a corto plazo (RL-CP), recuerdo libre a corto plazo con claves semánticas (RCI-CP), recuerdo libre a largo plazo (RL-LP) y recuerdo a largo plazo con claves semánticas (RCI-LP) del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y las personas neurológicamente sanas del grupo contraste (GC)..... | 190 |
| <i>Figura 12.</i> Ejecución en las prueba de recuerdo libre a corto plazo (RL-CP), recuerdo libre a corto plazo con claves semánticas (RCI-CP), recuerdo libre a largo plazo (RL-LP) y recuerdo a largo plazo con claves semánticas (RCI-LP) del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve (EP-DCL), los pacientes con enfermedad de Parkinson y sin deterioro cognitivo leve (EP-NDCL) y las personas neurológicamente sanas del grupo contraste (GC)..... | 191 |

| | |
|---|-----|
| <i>Figura 13.</i> Modelo mediacional de la relación existente entre la inteligencia fluida y el rendimiento en tareas visuo-perceptuales mediadas por el deterioro en atención selectiva en pacientes con EP-ND..... | 225 |
| <i>Figura 14.</i> Ejecución en la prueba de recuerdo libre inmediato del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y GC a lo largo de los cinco ensayos de aprendizaje (de I a V)..... | 230 |
| <i>Figura 15.</i> Medias y Desviaciones Típicas (puntuaciones z) de las puntuaciones obtenidas en los diferentes índices de Discriminabilidad de la Memoria de Reconocimiento obtenidas por los diferentes grupos estudiados (EP-DCL, EP-NDCL y GC)..... | 233 |
| <i>Figura 16.</i> Medias y Desviaciones Típicas (puntuaciones z) del rendimiento en la prueba de Recuerdo Libre a Largo Plazo (RL-LP) y en la prueba de Reconocimiento del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y GC. | 234 |
| <i>Figura 17.</i> Medias y Desviaciones Típicas (puntuaciones z) del rendimiento en la prueba de Recuerdo Libre a Largo Plazo (RL-LP) y de los índices de Discriminabilidad Total y de <i>Fuente</i> del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y GC..... | 235 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Clasificación de la EP en sus estadios evolutivos de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr..... | 24 |
| Tabla 2. Clasificación etiológica de los síndromes parkinsonianos..... | 27 |
| Tabla 3. <i>Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKPDSBB)</i> | 29 |
| Tabla. 4 <i>Categorías diagnosticas de la Enfermedad de Parkinson</i> | 30 |
| Tabla. 5 <i>Principales características clínicas de la enfermedad de Parkinson</i> | 31 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 6. <i>Resumen de los estudios longitudinales que han estimado la incidencia de demencia en la enfermedad de Parkinson.....</i> | 49 |
| Tabla 7. <i>Criterios para la clasificación del DCL subtipo amnésico.....</i> | 53 |
| Tabla 8. <i>Heterogeneidad del DCL y su posible evolución hacia diferentes trastornos.....</i> | 54 |
| Tabla 9. <i>Características de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson...</i> | 64 |
| Tabla 10. <i>Criterios para el diagnóstico del probable y posible EP-D.....</i> | 65 |
| Tabla 11. <i>Los sistemas de memoria del ser humano.....</i> | 83 |
| Tabla 12. <i>Características clínicas y demográficas de los pacientes diagnosticados de EP y los sujetos pertenecientes al grupo contraste.....</i> | 132 |
| Tabla 13. <i>Tratamiento farmacológico de los signos y síntomas parkinsonianos y de la sintomatología psiquiátrica asociada en la muestra de pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson sin demencia.....</i> | 133 |
| Tabla 14. <i>Variables neuropsicológicas globales compuestas.....</i> | 142 |
| Tabla 15. <i>Clasificación de los tipos de error propuestos por Ska et al. (1990).....</i> | 165 |
| Tabla 16. <i>Sistema de puntuación de la Copia de Pentágonos de Bourke et al. (1995).....</i> | 166 |
| Tabla 17. <i>Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes con EP y el grupo contraste formado por personas neurológicamente sanas mediante el uso del Análisis de Varianza (ANOVA) y el test no paramétrico Kruskal-Wallis.....</i> | 180 |
| Tabla 18. <i>Características clínicas, demográficas, neuropsiquiátricas y cognitivo generales en los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y el GC....</i> | 182 |
| Tabla 19. <i>Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes diagnosticados de EP-DCL, EP-NDCL y el GC formado por personas sanas mediante el uso del Análisis de Covarianza (ANCOVA)...</i> | 188 |
| Tabla 20. <i>Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes diagnosticados de EP-DCL, EP-NDCL y el GC formado por personas sanas en las variables que no siguen una distribución normal mediante el uso de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis.....</i> | 189 |
| Tabla 21. <i>Resumen del análisis de las variables clínicas y sociodemográficas de las tres muestras clínicas agrupadas en base a la escala Hoehn-Yahr.....</i> | 193 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 22. <i>Comparación del rendimiento cognitivo de las tres muestras clínicas agrupadas en base a la escala Hoehn-Yahr mediante el uso del Análisis de Covarianza (ANCOVA).....</i> | 195 |
| Tabla 23. <i>Comparación del rendimiento cognitivo entre de las tres muestras clínicas agrupadas en base a la escala Hoehn-Yahr en las variables que no logran una distribución normal mediante el uso de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis.....</i> | 196 |
| Tabla 24. <i>Resumen del análisis de las variables clínicas y sociodemográficas de las muestras clínicas agrupadas en base a la predominancia parkinsoniana.....</i> | 197 |
| Tabla 25. <i>Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes con predominancia Tremórica y predominancia Rígido-Acinética mediante el uso del Análisis de Varianza (ANOVA) y el test no paramétrico Kruskal-Wallis.....</i> | 199 |
| Tabla 26. <i>Resumen del análisis de las variables clínicas y sociodemográficas de las muestras clínicas agrupadas en base al comienzo en el Hemicuerpo Lateral Izquierdo o de la sintomatología parkinsoniana.....</i> | 201 |
| Tabla 27. <i>Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes con comienzo en el Hemicuerpo Lateral Derecho y comienzo en el Hemicuerpo Lateral Izquierdo de la sintomatología parkinsoniana mediante el uso del Análisis de Varianza (ANOVA) y el test no paramétrico Kruskal-Wallis.....</i> | 202 |
| Tabla 28. <i>Correlaciones entre las variables clínicas y sociodemográficas y las variables neuropsicológicas en los pacientes con EP.....</i> | 205 |
| Tabla 29. <i>Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en tareas de velocidad de procesamiento de la información.....</i> | 208 |
| Tabla 30. <i>Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en tareas que evalúan el funcionamiento ejecutivo.....</i> | 209 |
| Tabla 31. <i>Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en la pruebas de memoria verbal.....</i> | 211 |
| Tabla 32. <i>Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en la pruebas de capacidad viso-perceptual.....</i> | 212 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 33. <i>Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en el cuestionario FAQ y el estrés emocional mostrados por los familiares.....</i> | 213 |
| Tabla 34. <i>Análisis cualitativo de los errores visoespaciales en la prueba JLO.....</i> | 214 |
| Tabla 35. <i>Resultados del grupo clínico en el análisis de regresión lineal múltiple de las variables clínicas y sociodemográficas que contribuyen a la predicción del rendimiento en las tareas visoespacial y visoconstructiva.....</i> | 218 |
| Tabla 36. <i>Resultados del grupo clínico en el análisis de regresión lineal múltiple en las tareas de capacidad visoespacial y visoconstrucción.....</i> | 220 |
| Tabla 37. <i>Resultados del grupo contraste en el análisis de regresión lineal múltiple en las tareas de capacidad visoespacial y visoconstrucción.....</i> | 220 |
| Tabla 38. <i>Resultados del grupo clínico en el análisis de regresión lineal múltiple en las tareas de fluidez espacial y reconocimiento facial.....</i> | 221 |
| Tabla 39. <i>Resultados del grupo contraste en el análisis de regresión lineal múltiple en las tareas de fluidez espacial y reconocimiento facial...</i> | 221 |
| Tabla 40. <i>Análisis de Regresión jerárquica para comprobar el papel mediador de la atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el deterioro visoespacial en los pacientes con EP-ND.....</i> | 226 |
| Tabla 41. <i>Análisis de Regresión jerárquica para comprobar el papel mediador de la atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el deterioro visuoconstruccional en los pacientes con EP-ND.....</i> | 226 |
| Tabla 42. <i>Análisis de Regresión jerárquica para comprobar el papel mediador de la atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el deterioro visoespacial en las personas neurológicamente sanas.....</i> | 227 |
| Tabla 43. <i>Análisis de Regresión jerárquica para comprobar el papel mediador de la atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el deterioro en las personas neurológicamente sanas.....</i> | 228 |
| Tabla 44. <i>Datos descriptivos de los 5 ensayos de aprendizaje serial (recuerdo libre inmediato) del grupo de pacientes con EP-ND y las personas neurológicamente sanas.....</i> | 229 |

Tabla 45. *Datos descriptivos de los índices de Discriminabilidad Total, de Fuente y Novel de la Memoria de Reconocimiento del grupo de Pacientes con EP-ND y las personas neurológicamente sanas.....* 232

LISTA DE ACRÓNIMOS / ABREVIATURAS

| | |
|-----------|--|
| ANCOVA | Análisis de Covarianza |
| ANOVA | Análisis de Varianza |
| ASPARBI | Asociación de Parkinson Bizkaia |
| CCA | córtex cingulado anterior |
| CDLPF | córtex dorsolateral prefrontal |
| CI | Cociente de Inteligencia |
| COF | córtex orbitofrontal |
| CVLT | California Verbal Learning Test |
| DCL | Deterioro Cognitivo Leve |
| DLB | Dementia with Lewy Bodies |
| DSM-IV-TR | <i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders</i> 4th Edition text revision |
| EA | Enfermedad de Alzheimer |
| EEG | Electroencefalograma |
| EP | Enfermedad de Parkinson |
| EP-D | Enfermedad de Parkinson con Demencia |
| EP-DCL | Enfermedad de Parkinson con Deterioro Cognitivo Leve |
| EP-ND | Enfermedad de Parkinson sin Demencia |
| EP-NDCL | Enfermedad de Parkinson sin Deterioro Cognitivo Leve |
| FAQ | <i>Functional Activities Questionnaire</i> ; Cuestionario de Actividad |
| FPT | Five Point Test |
| GC | Grupo Contraste |
| H-Y | Hoehn-Yahr |

| | |
|--------|---|
| JLO | Judgment of Line Orientation |
| MANOVA | Análisis Multivariante de la Varianza |
| MCP | Memoria a Corto Plazo |
| MDS | Movement Disorders Society |
| MLP | Memoria a Largo Plazo |
| MMSE | Mini Mental State Examination |
| MP | Memoria Prospectiva |
| MR | Memoria de Reconocimiento |
| MT | Memoria de Trabajo |
| NPI | <i>Neuropsychiatric Inventory</i> ; Inventario Neuropsiquiátrico |
| PET | Tomografía por emisión de positrones |
| PIGD | Postural Instability Gait Difficulty |
| RBMT | Rivermead Behavioral Memory Test |
| rCBF | <i>Regional Cerebral Blood Flow</i> ; Cambios regionales en el flujo sanguíneo cerebral |
| RCI-CP | Recuerdo con Claves a Corto Plazo |
| RCI-LP | Recuerdo con Claves a Largo Plazo |
| RCPM | Matrices Progresivas de Raven |
| RL-CP | Recuerdo Libre a Corto Plazo |
| RL-LP | Recuerdo Libre a Largo Plazo |
| RMf | Resonancia Magnética Funcional |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| RPM | Matrices Progresivas de Raven |
| SNr | Sustancia Negra Reticulata |
| SPECT | Tomografía por emisión de fotones simples |

| | |
|---------|---|
| TAC | Tomografía Axial Computarizada |
| TAVEC | Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense |
| TFVf | Test de Fluidez Verbal Fonológica |
| TFVs | Test de Fluidez Verbal Semántica |
| TLO | Tower of London |
| TMT | Trail Making Test |
| UKPDSBB | <i>United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank; Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido</i> |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |
| WAIS | Wechsler Adult Intelligence Scale |
| WCST | Wisconsin Card Sorting Test |

PARTE I: MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson es conocida por ser el trastorno más grave del movimiento y uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes de aparición en la edad media y/o tardía. A pesar de que durante años los signos y síntomas motores han eclipsado el estudio de los trastornos propios de la esfera cognitiva, éstos en la actualidad son considerados factores que inciden e influyen de manera significativa en el manejo de la enfermedad. Sin embargo, no hay un consenso explícito respecto al tipo y características propias de las alteraciones cognitivas que padecen gran parte de los afectados.

La presente investigación propone explorar la caracterización clínica de la disfunción cognitiva en la enfermedad de Parkinson sin demencia, así como establecer las características e idiosincrasia propia del perfil neurocognitivo mostrado por los pacientes al compararlo con personas neurológicamente sanas. En este sentido, el presente estudio pretende profundizar en el rendimiento de procesos cognitivos específicos como la capacidad viso-perceptual y la memoria verbal, aún, hoy en día, áreas un tanto controvertidas en el estudio neuropsicológico de la enfermedad de Parkinson. Por otro lado, otro de los objetivos fundamentales de la presente tesis doctoral será ahondar en las características e idiosincrasia propia del perfil neurocognitivo de los pacientes diagnosticados de Deterioro Cognitivo Leve, entendido éste como una nueva entidad nosológica para la enfermedad de Parkinson. Todo ello mediante una metodología observacional de tipo analítico transversal.

De esta manera, la presente investigación se basa fundamentalmente en la exploración neuropsicológica de personas diagnosticadas de enfermedad de Parkinson sin demencia. El objetivo principal es describir su perfil neuropsicológico y

proporcionar hallazgos que definan sus particulares déficits cognitivos, así como la existencia o no de diferentes subtipos, su relación con las variables clínicas de la enfermedad y/o con el nivel sociocultural y calidad de vida de los pacientes.

Antes de llevar a cabo la descripción del estudio realizado, éste es contextualizado en los hallazgos ya descritos por investigaciones previas desarrolladas hasta la fecha a nivel internacional, aportando así un marco teórico del que partir, además de plantear su idoneidad, fiabilidad y validez. Así pues, la revisión teórica de literatura que conforma el Marco Teórico ha sido estructurada en tres capítulos.

De esta manera, el segundo capítulo describe la historia sobre el estudio de la enfermedad de Parkinson, tomando como punto de referencia cuatro periodos: el periodo previo a James Parkinson, el *Ensayo sobre la Parálisis Agitante* de James Parkinson, la contribución al estudio de la enfermedad de Jean-Martin Charcot y el periodo posterior al citado autor.

El tercer capítulo se centra en la descripción del conocimiento actual sobre la enfermedad de Parkinson como trastorno del movimiento. En este sentido, se profundiza en la comprensión de la sintomatología parkinsoniana, el diagnóstico de la enfermedad y sus características clínicas, así como en su epidemiología descriptiva e introducción a la neuropatología y neuropatofisiología de la enfermedad de Parkinson y los ganglios basales.

El cuarto capítulo tiene como objetivo fundamental llevar a cabo una descripción exhaustiva de la disfunción cognitiva en la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se

describe su epidemiología, la relación del Deterioro Cognitivo Leve y la demencia con la enfermedad, los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y neuropsiquiátricos, así como la base neuroanatómica y fisiopatológica asociada al deterioro cognitivo. Además, se presenta la descripción del perfil neuropsicológico de la enfermedad a través de los dominios cognitivos principalmente afectados.

Tras la presentación del Marco Teórico, se detalla el Estudio Empírico. En el capítulo cinco, Objetivos e Hipótesis, antes de desarrollar los mismos, se subraya la importancia y justificación científica de la investigación realizada, además de describir el diseño metodológico que así la sustenta. En sexto capítulo, se describen los participantes, el procedimiento, las variables e instrumentos incluidos en el estudio y los análisis estadísticos desarrollados. Los resultados preceden a la discusión de las diferentes hipótesis puestas a prueba en los capítulos séptimo y octavo respectivamente. Finalmente, las conclusiones dan cierre al presente estudio.

2. REVISIÓN HISTÓRICA SOBRE EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

2.1. PERIODO PREVIO A JAMES PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson (EP) reconocida hoy en día como uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes de aparición en la edad media y/o tardía, fue descrita por primera vez en un tratado de medicina por James Parkinson (1817) mediante la publicación de *An essay on the shaking palsy (Un ensayo sobre la Parálisis Agitante)* (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 6).

De esta manera, tal y como narra la historia convencional de la Medicina y la Neurología, fue en efecto, James Parkinson quien realizó la primera descripción sintetizada y estructurada de los síntomas y signos de la enfermedad. A pesar de ello, él mismo James Parkinson hizo referencia a autores previos, reconociendo así no ser el primer clínico en describir una serie de signos y síntomas que caracterizaban la enfermedad (García, 2004).

Por lo tanto, remontándonos más allá del siglo XIX, parece ser la medicina clásica India la primera en ofrecer referencias neurológicas de gran interés clínico e histórico acerca de la EP. Así, en el tratado médico *Ayurveda* (del sánscrito *veda*: ciencia; *ayur*: vida), publicado en torno al 1000 a.C., aunque de inicio probablemente más remoto y considerado como el sistema médico más antiguo del mundo, fue incluida una enfermedad denominada *Kampavata* (*Kampa*: temblor). Esta enfermedad fue descrita por los siguientes signos: escaso movimiento, exceso de saliva, somnolencia y mirada reptiliana. Uno de los aspectos más característicos respecto a la *Ayurveda* es que era tratada con un conjunto de remedios vegetales derivados de plantas del género

macuno con alto contenido en levodopa (Manyam, 1990; Nagashayana, Sankarankutty Nampoothiri, Mohan, y Mohanakumar, 2000).

En la propia Biblia aparecen reflejadas descripciones que hacen suponer sintomatología asociada a la EP que toman como síntoma central el temblor. Como reflejo de estas descripciones, una de las más representativas se encuentra en el libro de Job (Job 34:19) y dice así: “Le corrige Dios mediante un continuo temblor de los huesos”, y una segunda en el Eclesiastés: “En el día que tiemblen los guardianes de la casa y se encorven los hombros fuertes” (Eclesiastés 12:3-8). Es en esta última cita donde debe interpretarse más a fondo que cada parte corporal está representada de forma simbólica: “los guardianes de la casa” simbolizan las manos, “los hombres fuertes” simbolizan los hombros (García, 1996).

Por otra parte, Galeno de Pergámo (129-199 d.C.) hace referencia a cambios posturales y al temblor tan característico de la EP: “Un tipo de parálisis que impide andar derecho... El temblor es una enfermedad desafortunada; el movimiento es inestable y sin control”. Incluso el propio Galeno llega a describir y diferenciar el temblor en reposo y el temblor voluntario de acción (García, 2004).

Tras la descripción de Galeno, no es hasta el siglo XVII de la mano de Nicolas Tulp (1641) y Silvio de la Boe (1614-1672) cuando se recobra el interés por lo que parece ser la Parálisis Agitante descrita por James Parkinson (Koehler y Keyser, 1997). Junto con el salto dado al siglo XVIII, las referencias y descripciones se hacen más ricas y numerosas, descripciones las cuales algunas de ellas serían citadas incluso por el

propio Parkinson ya en el siglo XIX en su monografía, como lo fueron las de Gaubius (1758) y Boissier de Sauvages (1768) (García, 2004).

2.2. JAMES PARKINSON Y SU *ENSAYO SOBRE LA PARÁLISIS AGITANTE*.

James Parkinson nació el 11 de abril de 1755 en Hoxton (Middlesex), un pueblo cercano a Londres en una familia de tradición médica (ver Figura 1). Fiel a la tradición familiar, obtuvo el diploma de la Sociedad de Cirujanos en abril de 1784 y durante los años que ejerció la medicina fue también un prolífico y respetado escritor en áreas tan diversas como la política, la salud mental, la Química o la Geología (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 1).



Figura 1. Retrato de James Parkinson

A pesar de ello, realmente James Parkinson es recordado por aportar una de las mayores contribuciones a la medicina tras publicar en 1817 *An essay on the shaking palsy* (*Un ensayo sobre la Parálisis Agitante*) a sus 62 años y 7 años antes de su muerte en 1824 tras sufrir un infarto. Aunque con anterioridad a su monográfico como

anteriormente ha sido apuntado, la Parálisis Agitante ya era conocida de forma parcial y fragmentada, él fue el primer clínico en describir de una forma sistematizada y sintetizada la enfermedad que hoy en día lleva su nombre. Fue, por lo tanto, un entusiasta y eficiente recopilador de conocimiento previo y propio para llegar así a describir lo que él llamó la Parálisis Agitante (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 6).

Un ensayo sobre la Parálisis Agitante (Parkinson, 1817) (Figura 2) es un exhaustivo tratado de 66 páginas divididas en cinco capítulos. Parkinson basó su estudio en la descripción de seis casos que observó en la calle. De los seis casos incluidos en el tratado, paradójicamente, Parkinson solo pudo examinar personalmente tres de ellos, a los que diagnosticó de “Parálisis Agitante” (Factor y Weiner, 2002, p. 6).

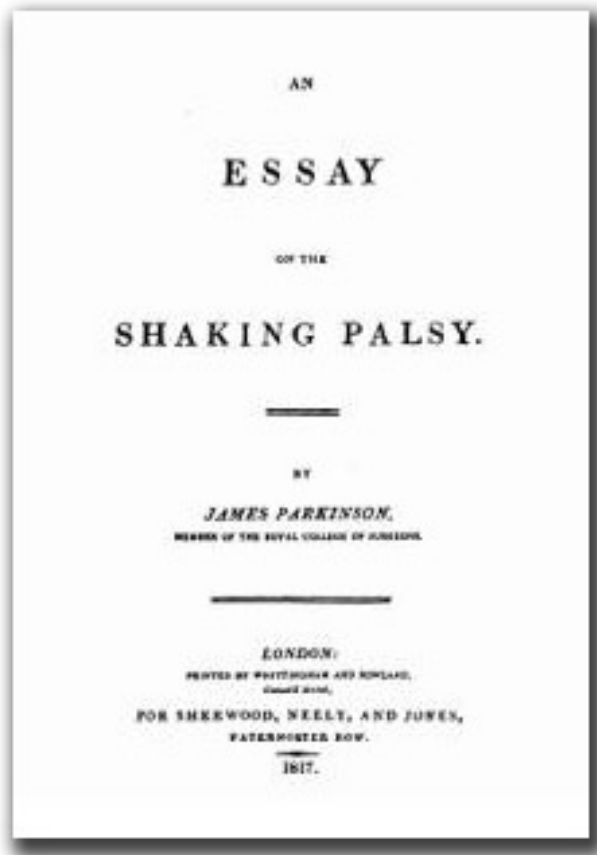


Figura 2. An essay on the shaking palsy (Un ensayo sobre la parálisis agitante) (Parkinson, 1817).

Disculpándose en el prefacio por no haber tenido la oportunidad de examinar la patología de ninguno de sus casos y por las meras conjeturas realizadas respecto a la etiología de la Parálisis agitante, da comienzo a su más conocido tratado (Ebadi y Pfeiffer, 2005. p. 6).

En los dos primeros capítulos (Capítulo 1º: *Definición, Historia, Casos ilustrativos*; Capítulo 2º: *Síntomas patognomónicos examinados, Temblor, Marcha Festinante*) principalmente se aporta una descripción clínica de la enfermedad. En los capítulos sucesivos se centra en el diagnóstico diferencial, aventurándose en el descubrimiento de la localización de la lesión y en la etiología de la enfermedad y concluyendo así con los posibles tratamientos (Capítulo 3º: *Distinción de la Parálisis agitante de otras enfermedades con las que puede ser confundida*; Capítulo 4º: *Causas próximas – Causas remotas – Casos ilustrativos*; Capítulo 5º: *Consideraciones respecto a los posibles tratamientos*) (Ebadi y Pfeiffer, 2005. p. 6; Factor y Weiner, 2002, p. 8).

En el **primer capítulo** James Parkinson (citado y recogido por Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 6) reconoció la larga duración y el lento progreso de la enfermedad, definiendo la Parálisis Agitante de la siguiente manera:

Movimiento trémulo involuntario, con disminución de la fuerza muscular en partes del cuerpo no activas, e incluso cuando estas son sujetadas; con una propensión a doblar el tronco hacia delante y a pasar de andar a correr; los sentidos y la inteligencia permanecen indemnes. (Parkinson, 1817, Pág. 1).

Tras esta primera definición, llama la atención el hincapié que realiza el autor al concluir con la aclaración realizada en torno a la ausencia de deterioro cognitivo. Este

último aspecto recogido por James Parkinson sería posteriormente rebatido por Charcot y Vulpian (1861), quienes serían los primeros clínicos en informar sobre la afectación cognitiva en la Parálisis Agitante (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 15). De esta manera, Parkinson a pesar de que en un comienzo no reconoció cambios comportamentales ni afectación psiquiátrica alguna entre los sujetos examinados, informó de “leves deliriums” y de “humor melancólico” en fases avanzadas de la enfermedad (Factor y Weiner, 2002, p. 9).

Parkinson (1817) también ilustró el insidioso comienzo de la enfermedad:

Tan ligeras y casi imperceptibles son las primeras manifestaciones de esta dolencia tan sumamente lenta en el progreso... que el paciente raramente guarda recuerdo del período exacto de su comienzo, los síntomas iniciales aparecen como una sensación de debilidad, con cierta propensión al temblor algunas veces de la cabeza, pero más frecuentemente de una de las manos o los brazos (p. 3-5).

Así como la progresión de la misma:

Meses después, el paciente comienza con dificultad a mantener la postura erecta: siendo esta más observable mientras se camina, pero también cuando se sienta o se levanta. En ocasiones, tras la aparición de este síntoma y durante su lento progreso, una de las piernas tiende ligeramente a temblar y a sufrir antes de fatiga que la pierna contraria. (Parkinson, 1817, p. 3-5).

Parkinson en su ensayo (citado por Factor y Weiner, 2002, p. 8) categorizó como signos patognomónicos de la enfermedad el temblor y la afectación de la marcha. Indicó que el temblor en reposo era el rasgo característico que diferenciaba la Parálisis Agitante de otro tipo de temblores, subrayando además la utilidad de la clasificación del *tremor coactus* (temblor en reposo) y el temblor de acción ya mencionados por Sylvius de la Boe (1614-1672) y Sauvages (1706.1767), como ya ha sido apuntado anteriormente. A pesar de ello, Parkinson indicó que el temblor por si solo no conducía a un claro diagnóstico de la enfermedad, debiéndose considerar este únicamente como un signo más de la enfermedad. Respecto a la marcha festinante, definida como la propensión a doblar el tronco hacia delante y a pasar de andar a correr, fue categorizada claramente como una de las características propias de la enfermedad.

La bradicinesia o lentitud en el movimiento, no fue mencionada en su ensayo como uno de los signos patognomónicos de la enfermedad (Factor y Weiner, 2002, p. 9). Tampoco llegó a mencionar la rigidez, resistencia de un músculo a su manipulación pasiva, como una de las características principales, aunque sí describió ciertos rasgos que podrían ser atribuidos a esta (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 173).

Parkinson supo reconocer la mayor ocurrencia de la enfermedad en personas de mayor edad; todos sus pacientes sobrepasaban los 50 años de edad (Factor y Weiner, 2002, p. 10).

En el **tercer capítulo**, el diagnóstico diferencial de la Parálisis agitante es el eje central del capítulo. De hecho, menciona como frecuente e inapropiado el uso del

término para describir otros pacientes y diferentes enfermedades muy distintas una de otras (Factor y Weiner, 2002, p. 10).

En el **cuarto capítulo** se aventura a descubrir la etiología y la localización de la lesión de la enfermedad. La *medulla spinalis* y la *medulla oblongata* son las localizaciones neuroanatómicas propuestas. Según Parkinson existían casos con características similares a la Parálisis Agitante que eran sospechosas de estar relacionadas con la médula como, por ejemplo, algunos cambios lentos en la estructura de la médula, por simple inflamación o trastornos reumáticos (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 7).

Finalmente en el **quinto capítulo**, enumera una serie de tratamientos indicados para la Parálisis agitante. Probablemente él sería uno de los primeros clínicos en hablar sobre terapias neuroprotectoras. Parkinson no estaba convencido del uso de las terapias orales y como consecuencia de ello, los tratamientos recomendados fueron sangrías de la parte superior de la nuca, aplicación de venosecciones y drenajes de liberación purulenta (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 9).

El ensayo tuvo una muy buena acogida en la comunidad médica, a pesar de que en 1818 en *The London Medical and Physical Journal* fueron criticadas las especulaciones lanzadas sobre la localización y las causas de la enfermedad (Herzberg, 1990). No fue hasta 1860 que Charcot y colaboradores evaluaron, diagnosticaron, refinaron y revisaron con exactitud la descripción clínica realizada por James Parkinson (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 14).

2.3. LAS CONTRIBUCIONES DE JEAN-MARTIN CHARCOT.

Sería Jean-Martin Charcot (1861) (ver Figura 3) (citado por Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 15) por primera vez quien utilizaría la denominación de enfermedad de Parkinson para referirse a la ya conocida Parálisis Agitante. Anecdóticamente, Charcot clasificaría la Parálisis Agitante en un principio como una forma neurótica a partir de las evaluaciones realizadas en el hospital de La Salpetriere. A pesar de lo que se cree, Charcot (1882) no rebautizó la Parálisis Agitante únicamente en honor a su antecesor James Parkinson por su minucioso estudio. Por el contrario, lo hizo así aduciendo que el nombre de Parálisis Agitante no era el más idóneo para denominar una afección en la que se conservaba la fuerza de los músculos durante una larga evolución y en la que no en todas sus formas existía agitación en referencia directa al temblor.



Figura 3. Retrato de Jean-Martin Charcot.

A largo de su carrera trató de describir el espectro clínico y las características de la EP. De esta manera, la aportación más reconocida de Charcot (1877) (citado por Ebadi y Pfeiffer, 2005, p.15; Factor y Weiner, 2002, p. 21) fue la descripción realizada sobre la bradicinesia y la rigidez en la EP, aspectos clínicos no resaltados por su

antecesor James Parkinson y que se exponen a continuación desde la perspectiva con la que Charcot los describió.

2.3.1. El temblor.

Charcot clasificó los temblores de la esclerosis múltiple y la EP como temblores de tipo lento, esto es, de 4 a 6 oscilaciones. Pudo diferenciar como los pacientes afectados de esclerosis múltiple no padecían de temblor en reposo y que el temblor se hacía evidente con el comienzo de actividad o el aumento de esfuerzo. Por el contrario, los pacientes afectados de EP mostraban ambos tipos de temblores, durante el reposo y durante la actividad, además la intensidad de este no aumentaba con la acción. Un tercer tipo de temblor lento fue denominado como temblor senil, con características similares a la del temblor parkinsoniano pero acompañado de titubeos en la cabeza.

Observó que en la evolución temprana de la enfermedad, el movimiento suspendía el temblor en reposo. Más tarde, conforme la enfermedad iba avanzando el temblor se convertía en una forma continua.

A pesar de que reconoció el temblor como la mayor manifestación de la EP, insistió que la presencia de este no era necesaria para la realización del diagnóstico. Además, reconoció que la gran mayoría de los pacientes padecían de ambas manifestaciones: rigidez y temblor. Si bien, también se daban casos de pacientes con temblor sin rigidez y con rigidez sin temblor (Factor y Weiner, 2002, p 21-22).

2.3.2. La bradicinesia y la rigidez.

Charcot describió la “cara de máscara” como un componente esencial de la EP. En el mismo sentido, fue reconocido como el primero en describir y documentar la rigidez observable en la EP. La postura de las manos y de las extremidades superiores fueron aspectos documentados en sus escritos y en referencia a la bradicinesia escribió (citado en Ebadi y Pfeiffer, 2005, p.16):

He mostrado lo laborioso de la ejecución de movimientos, el cual no depende de la existencia de temblor ni de rigidez muscular..., hay antes un retardo en la ejecución de movimientos que un debilitamiento de la fuerza motora. Los pacientes todavía son capaces de lograr realizar la mayor parte de los actos motores a pesar de la existencia de temblor, pero la consecución de los mismos se realiza con extrema lentitud. Nos percatamos de este aspecto hace poco tiempo, en relación con la capacidad de marcha; existe un considerable lapso de tiempo entre pensamiento y el acto. (Charcot, 1877, p. 144).

2.3.3. Trastornos de la marcha.

Charcot describió trastornos de la marcha como la festinación, la propulsión, la retropropulsión y la congelación de la marcha (citado en Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 17):

...habrán observado como algunos de nuestros pacientes se levantan lenta y laboriosamente de sus asientos, vacilan durante unos segundos para comenzar a caminar y una vez ya comenzado a andar, se marchan rápidamente a pesar de tratar de evitarlo. En numerosas ocasiones,

amenazan con caerse pesadamente. ...algunos pacientes de hecho, en contradicción a lo descrito, tienden a correr y a caer hacia atrás cuando están en movimiento a pesar de que sus cuerpos están inclinados hacia delante. Además, la propulsión como la retropulsión, no están enteramente relacionadas con la postura inclinada del cuerpo, que es en ocasiones vista en estadios tempranos de la enfermedad, incluso antes de que halla cualquier inclinación del cuerpo. (Charcot, 1877, p. 145-146).

2.3.4. Síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson: primera referencia sobre la afectación cognitiva.

Charcot citó ciertos síntomas físicos, emocionales, psiquiátricos y cognitivos que surgían a lo largo del curso de la enfermedad. Informó que los pacientes sufrían de calambres y sensaciones físicas desagradables, de estar totalmente postrados y fatigados, así como de sufrir de un indefinido desasosiego (Charcot, 1877).

Junto con Vulpian (1861), Charcot (1861) (citado en Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 15) informó por primera vez de la existencia de afectaciones cognitivas en este trastorno neurodegenerativo a partir de las evaluaciones realizadas en el hospital de La Salpêtrière. El mismo Charcot llega a citarlo como uno de los síntomas previos que conducen a la muerte del paciente (citado en Ebadi y Pfeiffer, 2005, p. 17): “...en un momento dado, la mente se nubla y la memoria se pierde.” (Charcot, 1877, p.149).

2.4. PERIODO POSTERIOR A JEAN-MARTIN CHARCOT.

En 1871 el Dr. Meynert describió el daño producido en el cuerpo estriado y en el núcleo lenticular. Este hecho podría haber sido la primera sugerencia de que el temblor de la EP, como en la Corea, pudiese estar relacionado con los ganglios basales (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p.18).

En 1895 fue Brissaud (citado en Fahn, 2003) el primero en sugerir la sustancia negra como una de las grandes afectadas en la EP al basarse en un informe de Blocq y Marinesco (1893) sobre un tuberculoma situado en tal localización y asociado a un temblor hemiparkinsoniano. A pesar de ello, la importancia de la sustancia negra fue enfatizada por Tretiakoff (1919), quien examinó la sustancia negra de nueve personas diagnosticadas de EP, una de hemiparkinsonismo y tres de parkinsonismo postencefálico, hallando lesiones en estos núcleos en todos los casos. La sustancia negra fue hallada despigmentada, con pérdida de células nerviosas y gliosis, quedando así estos hallazgos como características histopatológicas de la enfermedad. Tretiakoff también confirmaría lo observado por Lewy (1914), descubridor de la presencia de inclusiones citoplasmáticas en la EP, hoy en día reconocido como uno de los marcadores patológicos de la enfermedad y conocidos como cuerpos de Lewy (Fahn, 2003).

Continuando con la descripción clínica, Gowers en 1893 (citado en Fahn, 2003) describió la EP como un trastorno que cursaba con temblor, debilidad, rigidez, postura flexionada, pasos cortos y lentitud en parte debida a la rigidez. Además de lo descrito, Gowers también señaló en el córtex motor la causa de la EP (citado en Ebadi y Pfeiffer,

2005, p.18). Oppenheim (1911), por el contrario, mencionó que el deterioro y el retardo de movimientos activos podía darse en ausencia de rigidez (citado en Fahn, 2003). Y continuando con las descripciones realizadas sobre la rigidez, en la descripción realizada por Byrnes en 1926 (citada en Ebadi y Pfeiffer, 2005, p.18) fue planteado que la rigidez que podía observarse en la EP podía deberse a una degeneración de las fibras musculares. Esta última hipótesis fue perdiendo fuerza a causa de la falta de evidencia a favor de una etiología corticoespinal o periférica que falló en materializarse.

Weschler en 1932 apuntó la especial dificultad de los pacientes para iniciar movimientos como una característica de la lentitud que sufrían y no fue hasta la extensa publicación de Wilson en 1940, que comenzaron a utilizarse términos como *akinesia*, *akinesis* e *hipokinesia* bajo los que se subordinaban otros como máscara facial, ojos fijos, pobreza de movimientos o periodo de inmovilidad (citados en Fahn, 2003).

Paralelamente a los estudios realizados sobre la sustancia negra y la acumulación de grandes hallazgos clínicos acerca de la EP, los estudios bioquímicos también realizaron grandes avances. En este área fue descubierta que la L-dopa invertía el estado parkinsoniano inducido por la reserpina en conejos, mientras que el precursor de la serotonina, L-5-hydroxytryptophan, no lo hacía (Carlsson, Lindqvist y Magnusson, 1957). En 1958 se determinó la presencia de dopamina en el cerebro (Carlsson, Lindqvist, Magnusson y Waldeck, 1958) y un año después Carlsson (1959) sugirió la existencia de una relación entre la EP y la dopamina cerebral. Fue entonces cuando Ehringer y Hornykiewicz en 1960 (citado en Fahn, 2003), utilizando la metodología de Carlsson, realizaron mediciones de las cantidades existentes de dopamina y norepinefrina en personas con trastornos de los ganglios basales y

descubrieron una deficiencia dopaminérgica neostriatal en las personas afectadas de algún tipo de parkinsonismo. No se hizo esperar la comprobación de lo que sería extraordinariamente el primer tratamiento efectivo contra la EP.

3. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: SITUACIÓN ACTUAL

3.1. INTRODUCCIÓN AL ESTADO DE CONOCIMIENTO ACTUAL.

La enfermedad de Parkinson es conocida por ser el trastorno más grave del movimiento y uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes de aparición en la edad media y/o tardía que afecta al 1% de los adultos por encima de los 60 años (Samii, Nutt y Ransom, 2004).

La EP hoy en día es entendida como un síndrome clínico que se manifiesta característicamente con parkinsonismos: bradicinesia o hipocinesia/acinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural provocado principalmente por un descenso de la dopamina estriatal (Calne, 2000). En la actualidad, la EP es considerada la manifestación clínica de un proceso degenerativo multisistémico que no comprende únicamente el sistema dopaminérgico sino también el noradrenérgico, el serotoninérgico, el colinérgico y otros sistemas de neurotransmisores centrales.

En la pasada década fue ampliamente reconocido que las afectaciones motoras de la enfermedad son también acompañadas y a menudo precedidas por signos y síntomas no motores existiendo así, una gran variabilidad entre los pacientes. Estos síntomas pueden manifestarse por medio de fatiga, hiposmia, dolor, disfunciones autonómicas, trastornos del humor, trastornos del sueño, déficit cognitivos y/o demencia con o sin delirios y alucinaciones (Wolters, Van Laar y Berendse, 2007, p. 143).

La EP tiene un curso progresivo, aunque el grado de progresión es variable de unos enfermos a otros. En este sentido, Fueron Hoehn y Yahr (1967) quienes

establecieron en la época previa a la levodopa, cinco estadios evolutivos que caracterizaban el curso de la EP. Antes de la era de la levodopa muchos pacientes llegaban a estadios IV-V en un período de 5-10 años. Hoy en día el pronóstico ha mejorado significativamente desde la introducción de dicho fármaco (Jiménez-Jiménez, Molina-Arjona, Ortí-Pareja y Luquin-Piudo, 1998). Esta clasificación en estadios sigue vigente en la actualidad (Véase Tabla 1).

Tabla 1

Clasificación de la EP en sus estadios evolutivos de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr.

| | |
|---------------------|---|
| Estadio I: | Síntomas unilaterales. |
| Estadio II: | Síntomas bilaterales, generalmente asimétricos, sin alteraciones de equilibrio. |
| Estadio III: | Incluyen alteraciones de equilibrio-inestabilidad postural, aunque el paciente es aún independiente para sus tareas cotidianas |
| Estadio IV: | El paciente requiere ayuda para sus actividades de la vida diaria (comer, vestir, asearse), aunque es aún capaz de mantenerse en pie con ayuda. |
| Estadio V: | El paciente es dependiente para todo de los demás, y está confinado a una cama o silla de ruedas. |

Por lo general, la persona afectada de EP comienza informando sobre la presencia de un cierto empeoramiento de la función motora, a menudo acompañado por la aparición de temblor en reposo en una de las dos manos. El entecimiento de movimientos, agarrotamiento de los músculos, acortamiento de los pasos, mayor facilidad para fatigarse, escritura pequeña y dificultades para realizar tareas simples de las actividades básicas de la vida diaria como lavarse los dientes, llamar a la puerta o

girar el pomo de una puerta son signos y síntomas comunes que también suelen darse en el comienzo de la enfermedad (Adler y Ahlskog, 2000, p, 57).

Al contrario de lo que ocurre con la sintomatología motora, las alteraciones en la esfera cognitiva por parte de los pacientes no suelen formar parte de las quejas subjetivas en el comienzo de la enfermedad. Por el contrario, en un comienzo los afectados sí suelen informar de un estado de ánimo deprimido, disminución de intereses y cierta apatía que puede llegar a cumplir criterios para la realización del diagnóstico de episodio depresivo mayor.

Por lo tanto, para poder llegar a entender el presente trabajo, a continuación se profundiza algo más en el análisis y en la comprensión de la EP mediante la revisión de sus características clínicas, criterios diagnósticos, epidemiología y/o bases neuropatológicas y neurofisiológicas antes de dar paso al análisis y revisión de su perfil neuropsicológico y neuropsiquiátrico tan importante e impactante como los signos y síntomas motores en la calidad de vida de los afectados.

3.2. DISTINGUIENDO CONCEPTOS: EL PARKINSONISMO Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Es conveniente antes de centrarnos en las características clínicas de la EP y/o en sus criterios diagnósticos, entender qué se entiende por síndrome parkinsoniano.

El término *parkinsonismo* es el término utilizado para describir el conjunto de complejos signos motores originalmente descritos por James Parkinson. Inicialmente

considerados como signos específicos de la EP, posteriormente fue observado como otros trastornos neurodegenerativos, como la Atrofia Multisistémica o la Parálisis Supranuclear Progresiva, también manifestaban estos signos y síntomas así como otro tipo de condiciones: infecciones como la encefalitis letárgica, intoxicaciones como la producida por el monóxido de carbono, condiciones yatrogénicas como el tratamiento con agentes agonistas dopaminérgicos y/o trastornos del sistema nervioso central como pueden ser las hidrocefalias (Wolters et al., 2007, p.131).

Hoy en día, el síndrome parkinsoniano es definido por la combinación de seis características motoras específicas: el temblor en reposo, la bradicinesia, la rigidez, la pérdida de reflejos posturales, las posturas flexionadas y el fenómeno o el efecto *freezing* también conocido como efecto de congelamiento. La combinación de cualquiera de estas clásicas características forma el grupo de signos y síntomas conocido como *Síndrome Parkinsoniano* o *Parkinsonismo* donde, como ya he apuntado anteriormente, diferentes causas son identificadas o forman parte de diferentes trastornos neurodegenerativos (Ver Tabla 2 de Calne, 1989).

No es necesaria la presencia de las seis características cardinales, aunque sí al menos dos de ellas para realizar el diagnóstico de parkinsonismo, siendo al menos una de ellas el temblor en reposo o la bradicinesia (Fahn, 2003).

Tabla 2

Clasificación etiológica de los síndromes parkinsonianos

Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo idiomático

Parkinsonismos secundarios o sintomáticos

Inducido por fármacos (neurolépticos y derivados, antagonistas del calcio, reserpina, etc)

Inducido por tóxicos (manganeso, monóxido de carbono, cianuro, disulfuro de carbono, solventes, metanol, MPTP)

Postencefalítico y postvacunal

Postrauumático (incluye encefalopatía pugilística)

Vascular

Hidrocefalia

Lesiones ocupantes de espacio (tumores, abscesos, hematomas subdurales)

Trastornos metabólicos (enfermedad de Wilson, degeneración hepatocerebral adquirida, enfermedades de las paratiroides, especialmente hipo y pseudohipoparatiroidismo, calcificación idiopática de los ganglios basales, alteraciones del metabolismo del ácido fólico)

Enfermedades causadas por priones (Creutzfeld-Jakob y síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker)

Parkinsonismo asociado a enfermedades neurodegenerativas

Parálisis supranuclear progresiva

Atrofias multisistémicas

Degeneración nigroestriada

Atrofia olivopontocerebelosa

Síndrome de Shy-Drager

Degeneración corticobasal gangliónica

Enfermedad difusa de cuerpos de Lewy

Complejo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-demenia de la isla de Guam

Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo

Enfermedad de Huntington (variante rígida o de Westphal)

Síndrome de Hallervorden-Spatz

Enfermedad de Machado-Joseph

Atrofias palidales primarias

Parkinsonismo con amiotrofia

Distonía-parkinsonismo

Parkinsonismo con demencia de herencia autosómica dominante asociada a degeneración palidopontonígrica

Otros

Síndrome hemiparkinsonismo-hemiatrofia

Calcinosis estripalidodentada bilateral

Parkinsonismo psicógeno

Esto es, los signos característicos de la EP son identificados como “parkinsonismos” y no todos los casos con signos parkinsonianos tienen porque estar diagnosticados de EP. La distinción entre diferentes condiciones neurodegenerativas con características parkinsonianas se realiza principalmente mediante el análisis de la historia y el examen clínico.

3.3. EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

En la actualidad, son los criterios diagnósticos del *Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (Parkinson's Disease Society Brain Bank; UKPDSBB)* los más ampliamente aceptados para el diagnóstico de la EP (Litvan et al., 2003). Para la realización del diagnóstico, se requiere la presencia de bradicinesia y al menos uno de los siguientes signos: rigidez, temblor en reposo y/o inestabilidad postural. Además de lo expuesto, tres o más criterios que apoyen el diagnóstico y no cumplir ninguno de los 16 criterios de exclusión son necesarios (Véase Tabla 3).

El diagnóstico clínico de la EP se basa en los signos motores que causa la enfermedad. Por lo tanto, se basa en criterios estricta y exclusivamente clínicos, ya que las pruebas de laboratorio premortem son confusas y no proporcionan un diagnóstico absoluto. Para un diagnóstico definitivo de EP la autopsia es necesaria. Sin embargo, hoy en día el diagnóstico clínico es más riguroso al ser planteadas graduaciones para la certeza diagnóstica incluyendo un diagnóstico clínicamente posible, clínicamente probable y definitivo (Véase Tabla 4 de Calne, 1992).

Tabla 3

Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKPDSBB)

| Criterios de Inclusión | Criterios de Exclusión | Criterios de Soporte |
|--|--|---|
| Bradicinesia y al menos uno de los siguientes: | -Historia de apoplejías repetidas con progresión lenta de características parkinsonianas | (tres o más son requeridos para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Rigidez muscular • Temblor en reposo de 4–6 Hz • Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelar o propioceptiva | -Historia de daños repetidos de la cabeza | -Comienzo unilateral |
| | -Historia de encefalitis definida | -Temblor de reposo Presente |
| | -Tratamiento con neurolépticos al comienzo de los síntomas | -Enfermedad progresiva |
| | -Más de una afectación relativa | -Asimetría persistente afectando el lado del comienzo |
| | -Parálisis supranuclear de la Mirada | -Excelente respuesta (70–100%) a la Levodopa |
| | -Signos cerebelares | -Corea severa inducida por levodopa |
| | -Compromiso autonómico severo Temprano | -Respuesta a la levodopa por ≥ 5 años |
| | -Demencia severa temprana con trastornos de la memoria, lenguaje y praxis | -Curso clínico de ≥ 10 años |
| | -Signo de Babinski | |
| | -Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la tomografía computada (TC) | |
| | -Respuesta negativa a grandes dosis de levodopa (si la malabsorción es excluida) | |
| | -Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) | |

Tabla 4

Categorías diagnósticas de la Enfermedad de Parkinson.

Clínicamente posible

Uno de:

- Temblor en reposo asimétrico
- Rigidez asimétrica
- Bradicinesia asimétrica

Clínicamente probable

Dos de:

- Temblor en reposo asimétrico
- Rigidez asimétrica
- Bradicinesia asimétrica

Clínicamente definitivo

- Criterios para clínicamente probable
 - Definitiva respuesta al tratamiento antiparkinsoniano
-

El electroencefalograma (EEG) es normal o presenta un leve enlentecimiento del ritmo cerebral. La tomografía axial computarizada (TAC) también es normal. La resonancia magnética puede demostrar disminución de señal en el núcleo rojo y en la sustancia negra reticulata (SNr) en secuencias T2, aunque este no es un hallazgo específico (Jiménez-Jiménez et al., 1998). Por otro lado, la tomografía de emisión de positrones (PET) y la tomografía de emisión de fotones simples (SPECT) son útiles para detectar cambios nigroestriales (Factor y Weiner, 2002, p. 50). Estas pruebas se utilizan principalmente para excluir causas secundarias de parkinsonismo tales como hidrocefalia, enfermedad cerebrovascular, parálisis supranuclear progresiva o enfermedad de Huntington.

3.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las características clásicas o cardinales de la EP son los tres clásicos signos motores que constituyen el ya nombrado cluster *síndrome parkinsoniano* o *parkinsonismo*: la bradicinesia, la rigidez y el temblor en reposo. Una cuarta, la inestabilidad postural, es también a menudo mencionada a pesar que tiende a aparecer en estadios más tardíos de la enfermedad.

Las principales características clínicas de la EP suelen clasificarse principalmente como signos y síntomas motores y no motores de la enfermedad (Véase Tabla 5 de Adler y Ahlskog, 2000, p. 72).

Tabla 5

Principales características clínicas de la enfermedad de Parkinson

| | |
|---|--|
| Motoras primarias | Psiquiátricas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Temblor • Rigidez • Bradicinesia • Inestabilidad postural • Dificultad en la marcha | <ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Ansiedad • Ataques de pánico • Trastornos senso perceptivos |
| Otras motoras | Autonómicas |
| <ul style="list-style-type: none"> • Discurso hipocinético • Máscara facial • Disminución del parpadeo • Distonía • Babeo • Micrografia | <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades en el sudor • Hipotensión ortostática • Impotencia • Estreñimiento • Urinarios |
| Cognitivas | Sensoriales |
| <ul style="list-style-type: none"> • Bradipsiquia • Anomia • Demencia | <ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Hormigueos • Disminución olfatoria |

El contenido del presente apartado se limitará a la descripción de las características motoras clásicas por su especial relevancia en el diagnóstico clínico de la EP.

3.4.1. El temblor en reposo.

El temblor puede definirse como una oscilación rítmica involuntaria de cualquier parte del cuerpo (Zesiewicz y Hauser, 2001). El temblor característico en la EP es el temblor en reposo, temblor que aparece cuando la persona está relajada y los miembros no están involucrados en actividades propositivas.

El temblor en reposo es el signo clínico más obvio de la EP. Su comienzo suele ser unilateral y en el 70% de los casos es el primer síntoma observable (Calne y Stoessl, 1986; Hoehn y Yahr, 1967). Característicamente tiene una frecuencia de 3-5 Hz o seis ciclos por segundo cuando el paciente está en reposo (Samii et al., 2004). Tiende a comenzar en uno de los brazos, más concretamente podría comenzar en la mano o incluso en un simple dedo. A lo largo del tiempo, el temblor se extenderá a la pierna ipsilateral o al brazo contralateral (Colcher y Simuni, 1999). Suele empeorar con sintomatología ansiosa, actividad motórica contralateral y durante la de ambulación (Samii et al., 2004). El temblor desaparece durante el sueño REM pero puede manifestarse durante el resto de etapas del sueño. En ocasiones, característicamente los pacientes pueden informar de temblor interno (Shulman, Singer, Bean, y Weiner, 1996).

La gran mayoría de pacientes en un comienzo solicitan tratamiento en relación al temblor aunque no por la incapacidad que este les puede llegar a causar, sino por lo llamativo o embarazoso que les resulta en sus vidas sociales en un comienzo.

El tratamiento del temblor con drogas tiene una respuesta muy variable entre los pacientes (Wasielewski, Burns y Koller, 1998). Los principales fármacos utilizados para la supresión del temblor son la levodopa, la amantadina, los agonistas dopaminérgicos, los anticolinérgicos y los beta bloqueantes (Samii et al., 2004). En caso de que el temblor sea refractario o haya complicaciones en tratamientos de larga duración en los que se den graves fluctuaciones motoras y discinesias, movimientos anormales involuntarios no parkinsonianos, se han aplicado técnicas efectivas como la estimulación cerebral profunda (Zesiewicz, Sullivan, y Hauser, 2007).

3.4.2. La rigidez.

La rigidez puede ser definida como la resistencia general de un músculo a su manipulación pasiva. Es el fenómeno de rigidez en rueda dentada es el tipo de rigidez característico en la EP. Este tipo de rigidez se caracteriza por breves y rítmicos aumentos en la resistencia que son palpables durante la manipulación pasiva (Deuschl, Bain y Brin, 1998).

Suele identificarse en las extremidades superiores, mientras las inferiores presentan típicamente una rigidez en “tubo de plomo” sin características de rueda dentada. La propia rigidez contribuye a las anormales posturas observadas en la EP, a la incapacidad para darse la vuelta en la cama, levantarse de una silla y/o a los calambres

musculares y el dolor. Puede darse rigidez de rueda dentada sin que el paciente sufra de temblor, pero es frecuente que esta sea más pronunciada en el miembro más tembloroso (Samii et al., 2004).

La rigidez, al igual que el temblor y la bradicinesia, suele tener un comienzo unilateral que progresa lentamente hacia el lado contralateral del cuerpo (Scott, Brody, Schwab y Cooper, 1970).

El tratamiento de la rigidez suele ser exitoso con la medicación dopaminérgica, aunque la aplicación de la estimulación cerebral profunda de los núcleos subtalámicos también la suprime eficazmente (Shapiro et al., 2007).

3.4.3. La bradicinesia.

La bradicinesia es definida como el enlentecimiento general del movimiento activo o el enlentecimiento para iniciar un movimiento. Es frecuente que el uso de este término se sustituya por el de acinesia, ausencia de movimiento, y/o hipocinesia, pobreza en el movimiento. Es la causa de mayor invalidez en la EP (Samii et al., 2004).

Inicialmente se manifiesta por dificultades en tareas motoras finas como abrocharse los botones, escribir o balancear los brazos mientras se camina (Samii et al., 2004).

Los pacientes informan en un comienzo de un retraso en la iniciación voluntaria del movimiento y dificultad en la ejecución de acciones secuenciadas. Los familiares

comienzan a percatarse de un descenso de los movimientos espontáneos como gestos durante la conversación o el fenómeno de máscara facial (Ebadi y Pfeiffer, 2005, p.173).

En estadios tempranos, los signos propios de la bradicinesia pueden estar reducidos a los músculos distales, afectando a los proximales en estadios posteriores (Factor y Weiner, 2002, p.44). El *freezing* o el fenómeno de la congelación es considerado una manifestación de la bradicinesia. Este término describe la paralización repentina mientras la persona está caminando, cuando comienza la marcha o cuando es incapaz de continuar hacia delante durante varios segundos o minutos.

La bradicinesia suele evaluarse mediante la prueba del *finger tapping* (repiqueteo de dedos), pronación y supinación alternante de los antebrazos, *foot tapping* (repiqueteo de pies) y apertura y cierre del puño (Martínez-Martín et al., 1994).

La severidad de la bradicinesia es la que mejor correlaciona con la disfunción dopaminérgica y con la pérdida de neuronas revelado mediante autopsia y estudios con PET. Además es la que mejor responde al tratamiento dopaminérgico y a la estimulación cerebral profunda (Factor y Weiner, 2002, p. 44).

3.4.4. La inestabilidad postural.

La inestabilidad postural hace referencia al deterioro de los reflejos posturales y a la anormalidad de la marcha. En un comienzo las dificultades en la marcha y problemas de equilibrio son los principales signos, aunque en casos ya avanzados son

frecuentes las caídas y la necesidad de la silla de ruedas para el desplazamiento. Normalmente los problemas de inestabilidad postural aparecen cinco años tras el comienzo de la enfermedad (Marttila y Rinne, 1977).

En un comienzo la inestabilidad postural puede ser muy sutil y solo detectada mediante el examen neurológico aplicando el test *pull* que evalúa la capacidad del paciente a resistir la retropulsión.

Respecto a su tratamiento, es la característica clínica cardinal con peor respuesta al tratamiento con medicación dopaminérgica (Adler y Ahlskog, 2002, p.76).

3.5. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente del que se espera un aumento debido a la creciente edad de la población mundial afectando al 1% de la población por encima de los 60 años (Padovani, Costanzi, Gilberti y Borroni, 2006).

Siendo más concisos, la prevalencia estimada de la enfermedad de Parkinson mediante el uso de estudios transversales en Europa se sitúa en un 1.8% en personas a partir de los 65 años (de Rijk et al., 2000). La prevalencia obtenida es comparable con los resultados obtenidos en estudios realizados en países orientales en los que es estimada en un 1.7% por encima de los 65 años de edad o un 0.30% a partir de los 50 años (Tan et al., 2004; Zhang et al., 2005).

Por otro lado, la incidencia puede situarse en 44 casos nuevos por cada 100.000 personas por encima de los 50 años de edad aumentando a 119.01 por cada 100.000 por encima de los 80 años de edad, obteniéndose una tasa de incidencia más alta para el sexo masculino (Van Den Eeden et al., 2003).

Los estudios longitudinales pueden ser más útiles para aproximarnos a las verdaderas estimaciones de la prevalencia y de la incidencia en la enfermedad de Parkinson. Así, mediante el estudio prospectivo longitudinal Róterdam (de Lau et al., 2004) durante un periodo de 5,8 años, la incidencia de la EP aumentaba con la edad desde un 0,3 por cada 1000 personas en edades comprendidas entre los 55 y 65 años, a un 4,4 por cada 1000 personas para las personas con 85 o más mayores, existiendo un mayor riesgo para el sexo masculino tal y como se ha confirmado en numerosos estudios.

En este mismo sentido, en población la española una tasa de incidencia de 186.8 por 100.000 fue hallada en edades comprendidas entre los 65 y 85 años y superiores en un seguimiento realizado a un cohorte libre de signos parkinsonianos durante 3 años (Benito-León et al., 2004).

De cara al futuro, basado en diferentes estudios sobre prevalencias publicados, en los 5 países con mayor población de Europa Occidental y en las 10 naciones más populosas del mundo, en el año 2005 el número de personas afectadas de enfermedad de Parkinson se situó entre los 4,1 y 4,6 millones, estableciéndose un pronóstico entre los 8.7 y 9.3 millones de afectados para el año 2030 (Dorsey et al., 2006).

A la luz de los datos expuestos, el notable aumento de la esperanza de vida pronostica un aumento de casos de EP, incrementando el número de alteraciones psiquiátricas, autonómicas, sensoriales y cognitivas con las que cursa este trastorno neurodegenerativo que no solo se limita a la disfunción motora.

3.6. BREVE INTRODUCCIÓN A LA NEUROLOGÍA Y NEUROFISIOLÓGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LOS GANGLIOS BASALES.

Existe un relativo consenso acerca del principal sustrato neuropatológico que subraya los signos y síntomas motores de la EP.

Los primeros signos clínicos están asociados a la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra, concretamente en la *pars compacta* (parte compacta), la cual provoca una reducción de la proyección dopaminérgica al cuerpo estriado de los ganglios basales. Los signos clínicos motores son evidentes cuando el 80% de la dopamina estriatal y el 50% de las neuronas de la sustancia negra se han perdido (Samii et al., 2004) (ver Figura 4 de Guttman, Kish, Furukawa y Yoshiaki, 2003).

Junto a esta afectación de las neuronas dopaminérgicas, es común la presencia de inclusiones neuronales intracitoplasmáticas llamadas cuerpos de Lewy. De hecho, los cuerpos de Lewy deben de estar presentes para poder realizar un diagnóstico patológico de enfermedad de Parkinson Idiopática (Ebadi y Pfeiffer, p. 402).

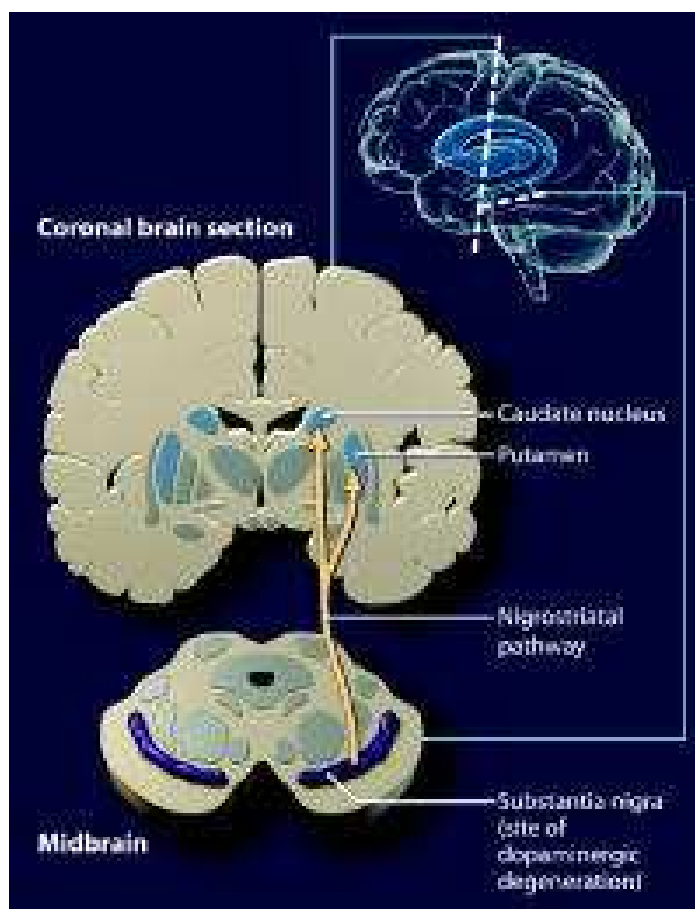


Figura 4. Sección coronal del cerebro que muestra el haz nigroestriatal y la localización de la selectiva degeneración dopaminérgica en los pacientes con EP.

Por lo tanto, tal y como ha sido apuntado, las bases patológicas de la EP están directamente relacionada con la lenta degeneración de neuronas de la sustancia negra iniciada en la región ventrolateral y, posteriormente, afectando las regiones ventromedial y dorsal, asociándose al progresivo descenso de dopamina en los ganglios basales.

Los ganglios basales son un grupo de núcleos subcorticales relacionados en los que se incluyen el estriado, compuesto por el núcleo caudado y el putamen, el globo pálido, dividido a su vez en segmento interno y externo, la sustancia negra y el núcleo subtalámico. El cuerpo estriado y en menor medida el núcleo subtalámico son las

principales entradas de información de los ganglios basales, recibiendo proyecciones provenientes del cortex cerebral. Desde el estriado y el núcleo subtalámico la información cortical es transportada a los núcleos basales de salida (Factor y Weiner, 2002, p. 211).

La degeneración de las distintas poblaciones dopaminérgicas va a producir una disminución de la cantidad de dopamina de las regiones postsinápticas, disminución que será diferente según el grado de neurodegeneración. El déficit de dopamina afectaría fundamentalmente a las siguientes regiones (Yáñez-Baña, 2004):

- Estriado, sobre todo en el putamen (más intensa en la región dorsal e intermedia). Afecta a la vía nigroestriatal.
- Córtex frontal. Afecta a la vía mesocortical.
- Regiones límbicas. Afecta a la vía mesolímbica.

La disminución de dopamina estriatal se relacionaría con la presencia de los síntomas motores como la acinesia y la rigidez. La disminución en las regiones frontales estaría relacionada con la aparición de disfunción cognitiva como déficits en las funciones ejecutivas o en la memoria de trabajo. Por último, el déficit dopaminérgico en las estructuras límbicas sería responsable de la falta de adecuación de la conducta social, de la motivación y de la integración de las emociones (Yáñez-Baña, 2004).

Para poder llegar a comprender la asociación existente entre la EP y los ganglios basales es necesario profundizar con antelación, aunque sea parcialmente, en el circuito creado entre las diferentes estructuras anteriormente presentadas. Así, las neuronas del

córtex forman parte de conexiones excitatorias con las neuronas del neostriado. Estas mismas neuronas forman conexiones inhibitorias con las neuronas en el segmento interno del globo pálido, el cual forma conexiones inhibitorias con el núcleo ventrolateral del tálamo para posteriormente estas formar conexiones excitatorias con el área motora suplementaria, el área promotora y la corteza prefrontal. Además de lo expuesto, las neuronas que proyectan desde el núcleo subtalámico forman conexiones excitatorias con neuronas en el segmento interno del globo pálido. En el mismo sentido y sin olvidar el papel fundamental que representa la sustancia negra, esta forma conexiones excitatorias con el neostriado (ver Figura 5 tomada de Banich, 1997, p.140).

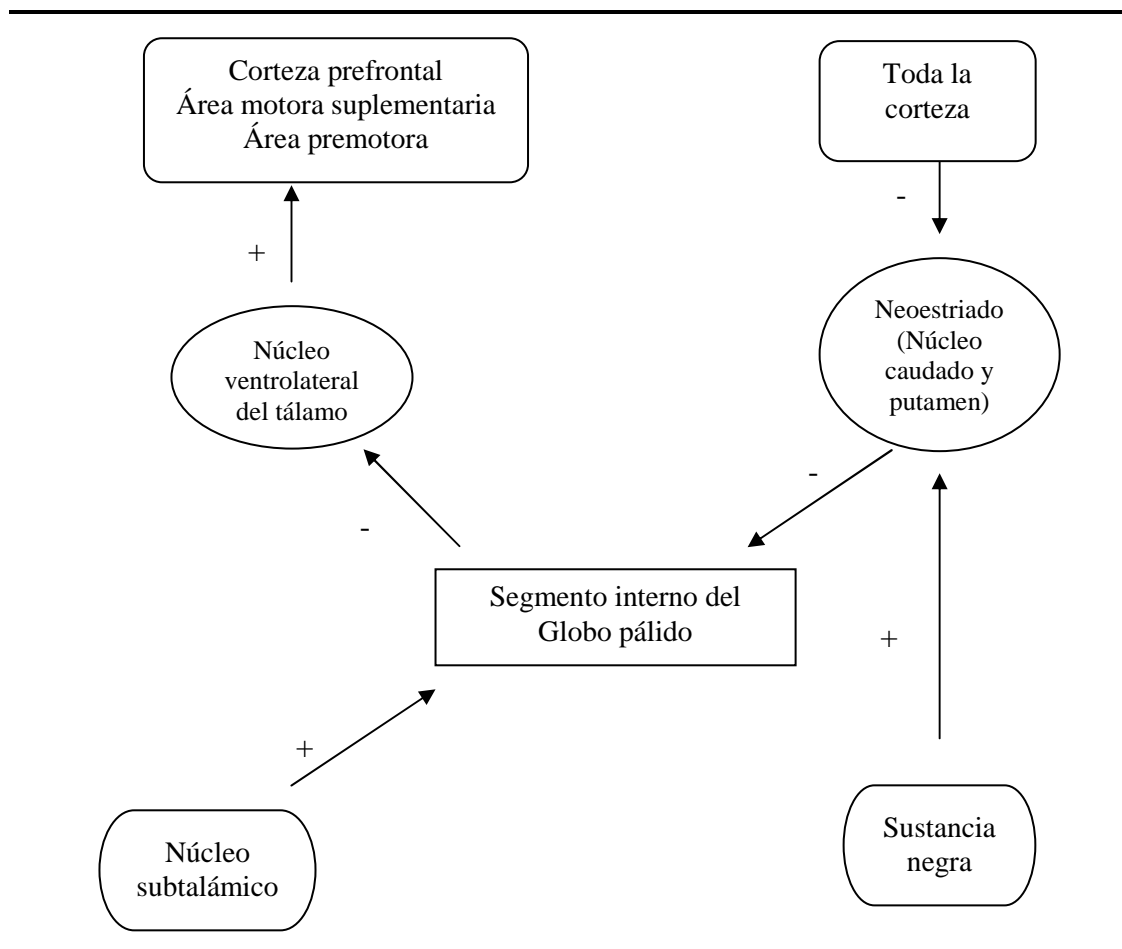


Figura 5. Diagrama de conexiones entre las diferentes estructuras de los ganglios basales.

De esta forma, tomando en consideración el diagrama presentado puede entenderse parte de los signos clínicos presentados en la EP. Esto es, la pérdida de neuronas en sustancia negra con conexión excitatoria hacia el neostriado reducirá el efecto inhibitorio del estriado sobre el segmento interno del globo pálido. Éste, a su vez, afectará a las conexiones existentes con el núcleo ventrolateral del tálamo, reduciéndose la tasa de disparo de las neuronas en el área motora suplementaria y promotora. Por lo tanto, la degeneración del circuito nigroestriatal conduce a cambios motores anormales como los que ocurren en la EP. La pérdida de la secreción de dopamina por las terminaciones nerviosas de la sustancia negra sobre el tracto nigroestriatal al que deja de inhibir, desencadena una serie de anormalidades motoras que caracterizan la enfermedad (Rosin et al., 2007).

De acuerdo con los modelos explicativos sobre el control motor que ejercen los ganglios basales, los movimientos intencionados dependen de la activación de áreas específicas del denominado circuito directo, resultando así la consecuente reducción del *output* inhibitorio de los ganglios basales. Por el contrario, la activación del circuito directo conduciría al aumento del *output* de los ganglios basales y a la supresión de movimientos no intencionados.

4. EL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

4.1. INTRODUCCIÓN A LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LA ENFERMEDAD DE PÁRKINSON.

El estudio del deterioro cognitivo en la EP, a pesar de que durante las últimas décadas ha sido eclipsado por el de los trastornos motores que caracterizan la enfermedad, paulatinamente ha ido aumentando el interés que suscita en la comunidad científico-clínica, principalmente por dos razones fundamentales: por un lado, la aparición de trastornos propios de la esfera cognitiva en la enfermedad e incluso el desarrollo de cuadros demenciales en el curso de la enfermedad, son factores que inciden e influyen significativamente en el manejo de la enfermedad. Por otro lado, el estudio del deterioro cognitivo en la EP proporciona una nueva perspectiva sobre el origen de la disfunción cognitiva en las enfermedades neurodegenerativas, además de otros aspectos sobre el conocimiento del funcionamiento cerebral (Mindham y Hughes, 2000).

Por lo tanto, a pesar de que durante años los síntomas motores han sido el principal motivo de estudio en la EP, en la práctica clínica no son inesperadas que diferentes afectaciones cognitivas como problemas en el planeamiento de tareas, memoria de trabajo, atención, memoria o capacidad visoespacial surjan en el curso de la enfermedad (Azuma, Cruz, Bayles, Tomoeda y Montgomery, 2003; Mohr et al., 1990). Estos trastornos cognitivos con los que cursa la EP no han sido considerados como signos propios de la enfermedad aunque frecuentemente en un estadio temprano ya suelen manifestarse pequeñas alteraciones disejecutivas (Basset, 2005; Lewis, Dove, Robbins, Barker y Owen, 2003; Muslimovic, Post, Speelman y Schmy, 2005). La práctica clínica y los diversos estudios de investigación sugieren que una gran cantidad

de pacientes desarrollarán un deterioro de las principales funciones cognitivas que en mucho casos llegará a cumplir los criterios establecidos para el diagnóstico de demencia (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk y Kragh-Sorensen, 2003).

Así mismo, la disfunción cognitiva es considerada uno de los factores que más hace descender la calidad de vida del paciente, además de aumentar la supervisión y cuidado del mismo, provocando así un aumento del estrés en el cuidador (Schrag, Jahanshahi, y Quinn, 2000; Williams-Gray, Foltynie, Lewis, y Barker, 2006).

En la actualidad, son numerosos los estudios realizados sobre los rasgos que caracterizan la demencia en la EP. Por el contrario, no existe abundante literatura sobre el rendimiento cognitivo en pacientes que no cumplen criterios de demencia o se sitúan en los márgenes del deterioro cognitivo leve (DCL). A pesar de que estos déficits pueden resultar no evidentes clínicamente, pueden ser detectados en evaluaciones neuropsicológicas específicas, proporcionándonos información sobre el perfil cognitivo de las personas diagnosticadas de EP sin demencia (EP-ND). Hoy en día, no se han fijado las bases definitivas que definan el DCL en la EP-ND, la existencia o no de diferentes subtipos; la existencia de factores de riesgo existentes para su aparición; su relación con variables clínicas de la enfermedad; con el nivel sociocultural; su relación con el posterior desarrollo de demencia o la importancia de su reconocimiento, comprensión y/o manejo en el curso de la enfermedad.

4.2. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Las excesivas diferencias metodológicas entre los estudios realizados con el propósito de aportar datos acerca de la epidemiología descriptiva del deterioro cognitivo y la demencia en la EP es un hecho patente.

Los diferentes resultados obtenidos son consecuencia del no establecimiento de criterios específicos para el diagnóstico de la demencia o del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson, los diferentes instrumentos y baterías neuropsicológicas empleadas en los estudios, las diferencias muestrales seleccionadas entre los estudios y la variedad de diseños experimentales.

A continuación podrá observarse más en profundidad que la epidemiología sobre el estado cognitivo en las personas afectadas por la EP puede oscilar entre la normalidad de sus funciones superiores hasta el diagnóstico de un cuadro de demencia.

4.2.1. Epidemiología del deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson.

Sobre la epidemiología descriptiva del DCL en la EP no se dispone de tantos datos como ocurre con la demencia. El motivo principal de esta falta de datos se sitúa en la relativa escasa literatura existente sobre el DCL en la EP, ya que durante las últimas décadas ha sido la demencia la gran protagonista dentro de la disfunción cognitiva existente en la enfermedad. Otra de las razones que puede explicar en parte esta carencia puede tener su origen en la menor demanda de tratamiento y evaluación del

propio DCL en comparación con la demencia, tanto por parte de los pacientes como de los familiares ya que como primer criterio de inclusión, el DCL no debe de afectar significativamente las actividades básicas de la vida diaria o el funcionamiento social normal, pasando así más desapercibido que la demencia. Por otro lado, la relativa temprana definición de DCL y todavía la no inclusión de los diferentes perfiles cognitivos que pueden coexistir dentro de la EP han dificultado el establecimiento de datos epidemiológicos más abundantes, válidos y fiables.

Se ha llegado a hablar que en un 20% de los afectados no se han hallado diferencias significativas en la ejecución cognitiva respecto a los controles (Ruiz-Sanchez de Leon y Fernandez-Guinea, 2005). Por lo tanto, a través de un continuo que abarca la ausencia total de deterioro cognitivo hasta el cumplimiento de criterios para el diagnóstico de demencia, el establecimiento de los criterios de inclusión del DCL en la EP puede hacer variar los datos epidemiológicos referentes a la prevalencia y la incidencia.

A modo de referencia orientativa, en un estudio con pacientes de larga evolución, alrededor del 50% de los pacientes no demenciados padecían de alguna forma de deterioro cognitivo: un 20% mostró predominantemente déficits en la memoria, un 30% deterioro ejecutivo y un 50% un deterioro cognitivo global (Janvin, Aarsland, Larsen, y Hugdahl, 2003). Por otro lado, Muslimovic et al., (2005) en un estudio realizado con 115 pacientes recién diagnosticados que debían de cumplir como criterio de inclusión la “no sospecha de deterioro cognitivo global”, medido mediante el Mini Mental State Examination (MMSE < 24; Folstein et al., 1975) y ausencia de demencia, obtuvieron como resultado que el 24% de los pacientes de la muestra

mostraba algún tipo de disfunción cognitiva en comparación con el 4% de las personas que participaron en el grupo contraste. El grupo clínico en comparación con el grupo contraste apareado mostró una mayor ejecución deteriorada, tomando además como referencia los datos normativos de las pruebas aplicadas.

4.2.2. Epidemiología de la demencia.

La prevalencia estimada de la demencia en pacientes con EP se establece entre el 20% y el 40% (Aarsland, Perry, Brown, Larsen and Ballard, 2005; Aarsland, Zaccai and Brayne, 2005; Hobson and Meara, 1999; Janvin, Aarsland and Larsen, 2005; Mayeux et al., 1992). En una reciente revisión la prevalencia fue estimada en un 30% (Emre, 2003).

Aarsland et al., (2003) en un cohorte de 224 pacientes, hallaron una prevalencia del 51,6% en los primeros 4 años de seguimiento, aumentando a un 78% al concluir el estudio después de 8 años, basándose en criterios de demencia de la tercera edición revisada del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales* (DSM-III; American Psychiatric Association, 1987).

Las tasas de incidencia se estiman entre el 4,2 y el 9,5 por cada 100 habitantes al año (Aarsland et al., 2001; Hughes et al., 2000) y, a pesar de que han sido realizados varios estudios prospectivo-logitudinales, las diferencias existentes a lo largo de los estadios de gravedad de la enfermedad, de una muestra a otra provocan significativas diferencias en el cálculo de la incidencia (ver Tabla 6, elaborada por Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins y Barker, 2007).

Tabla 6

Resumen de los estudios longitudinales que han estimado la incidencia de demencia en la enfermedad de Parkinson.

| Referencia | n | Media de edad (DT) | Seguimiento/follow up (años) | Incidencia (por cada 1000 personas-año) | 95% CI |
|-----------------------------|-----|--------------------|------------------------------|---|------------|
| Mayeux et al. (1990) | 249 | - | 4.75 | 69 | - |
| Biggins et al. (1992) | 82 | 64.1 (10.1) | 4.5 | 47.6 | - |
| Marder et al. (1995) | 140 | 71.1 | 3.5 | 112.5 | - |
| Mahieux et al. (1998) | 86 | 72.2 (8.2) | 3.5 | 67.2 | 40.3-105.1 |
| Hughes et al. (2000) | 83 | 63.7 (10.1) | 9.3 | 42.6 | - |
| Aarsland et al. (2001) | 130 | 69.8 (8.0) | 4.2 | 95.3 | 68.2-122 |
| Hobson et al. (2004) | 51 | 74.2 (8.6) | 4 | 107.1 | 59.9-159.8 |
| Williams-Gray et al. (2007) | 126 | 69.6 (9.9) | 3.5 | 30.0 | 16.4 -52.9 |

Por lo tanto, tal y como ha sido mencionado anteriormente, dependiendo de la muestra seleccionada y de los criterios de inclusión y exclusión utilizados, la prevalencia oscila entre el 20% y el 40%. Si las tasas de prevalencia e incidencia estimadas son correctas, la EP podría ser la segunda mayor causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer (EA) (Fernandez, Crucian, Okun, Price, y Bowers, 2005).

4.3. EL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

El DCL en la EP hoy en día sigue siendo un concepto difícil de definir y utilizar tanto en la clínica como en la investigación. Además de ello, su no consenso diagnóstico definitivo establecido en términos generales hace dificultoso su uso por

parte de investigadores y clínicos. Es por eso que antes de realizar la pertinente revisión sobre el estado de la cuestión en la actualidad, he considerado necesario realizar un breve acercamiento al concepto de DCL y sus subtipos para así poder llegar a una mejor comprensión del área.

4.3.1. Introducción al concepto de deterioro cognitivo leve.

Kral (1962) fue el primero en describir el desorden de memoria relacionado con la edad en la vejez llamándolo “olvido benigno del geronte” para distinguir la pérdida de memoria leve, asociada frecuentemente a síntomas depresivos, de aquella pérdida de memoria precursora de la demencia. Dos décadas más tarde, Crook et al., (1986) describieron los criterios para el trastorno de memoria asociado a la edad cuantificando el grado de disfunción de la memoria requerido para el diagnóstico.

El término “deterioro cognitivo leve” (DCL) fue oficialmente introducido por Flicker, Ferris y Reisberg (1991) al evaluar 32 personas mayores sanas (media de edad de 70.9 años) y compararlas con 32 personas (media de edad 71.3 años) con DCL en un intervalo de dos años. El objetivo del estudio se centró en examinar la utilidad potencial de una serie de test psicológicos objetivos utilizados como principales predictores del estatus cognitivo en el seguimiento realizado. La importante conclusión a la que llegaron Flicker y sus colegas (1991) tras el análisis de los resultados se situó en que tras la combinación de una cuidadosa y estructurada entrevista clínica y una apropiada evaluación neuropsicológica, estas podrían proporcionar el nivel de funcionamiento futuro de personas mayores con un estatus cognitivo deficitario.

A pesar de ello, fue mediante la utilización de criterios clínicos de investigación por parte de Petersen, et al., (1997) cuando se estableció el concepto de DCL como entidad nosológica que hace referencia a aquellas personas ancianas que padecen un deterioro cognitivo sin demencia.

A través de los años, varios términos han sido utilizados para describir el DCL. Entre los términos utilizados, tales como el “deterioro cognitivo no demenciado”, el posible síndrome demencial, el deterioro de memoria asociado a la edad y/o el deterioro cognitivo asociado a la edad han sido utilizados (Fernández et al., 2005). Si estos criterios describen los mismos sujetos o, cual de ellos define mejor al grupo con un pronóstico mas ominoso, se desconoce.

Hoy en día, el uso del concepto de DCL se extiende a la descripción del perfil cognitivo de personas en transición entre un estadio de normalidad cognitiva y el de demencia, así como para describir estadios predemenciales (Tuokko y Hultsch, 2006, p. 31). Por lo tanto, en la población son numerosas las personas que pueden llegar a presentar un cuadro con estas mismas características, estableciéndose realmente el DCL como una entidad clínica heterogénea (Lautenschlager, Riemenschneider, Drzezga, y Kurz, 2001). Como fuentes de esta heterogeneidad se citan los síntomas y el curso clínico así como los factores etiológicos: varios tipos de lesiones degenerativas, lesiones vasculares, características psiquiátricas y otras enfermedades no neurológicas. Así, pues, identificada la heterogeneidad del DCL, el consenso para la confección de una subclasificación del DCL que sea de utilidad en la investigación y la práctica clínica en la actualidad es un hecho necesario (Gauthier, Scheltens y Cummings, 2006, p. 69).

Como criterios diagnósticos para el DCL en la práctica clínica, se ha visto la necesidad de relacionar la evaluación neuropsicológica con la información procedente de otras fuentes para poder así detectar el sutil déficit cognitivo y funcional que lo caracteriza. De esta manera, como criterios para el DCL, Petersen et al., (1999) propusieron los siguientes:

1. Notificación por parte del paciente de sus problemas cognitivos o notificación de estos mismos problemas por parte de un tercero.
2. Notificación por parte de otra persona de los antecedentes de una pérdida del funcionamiento cognitivo y funcional durante el año anterior, en relación con la capacidad previa del paciente.
3. Funcionamiento general conservado.
4. Constatación de un deterioro cognitivo leve mediante pruebas cognitivas: deterioro de la memoria y/o alteración de otros dominios cognitivos.
5. Dificultades leves en las actividades cotidianas.
6. Ausencia de demencia.

Existen varios subtipos de DCL derivados de la propia heterogeneidad del cuadro. Se cree que estos pueden ser estadios prodrómicos representativos de ciertas enfermedades que provocan el desarrollo de una demencia. De esta manera, el DCL puede predominantemente afectar únicamente la memoria, un dominio cognitivo diferente de la memoria o por el contrario, afectar múltiples dominios cognitivos (Fernández et al., 2005).

En este sentido, fueron Petersen et al., (2001) quienes revisaron y redefinieron los criterios propuestos anteriormente por ellos mismos, proponiendo así que otros tipos de DCL podían ser posibles. Entre ellos, es la forma amnésica del DCL el subtipo mejor descrito y estudiado. En este subtipo, la memoria se encuentra afectada significativamente; aproximadamente por debajo de 1.5 desviaciones típicas en relación con sujetos apareados en edad y educación. Por el contrario, otros dominios podrían estar levemente deteriorados en al menos 0,5 desviaciones típicas por debajo (Petersen et al., 1999). (Ver Tabla 7 de Petersen et al., 1999).

Tabla 7

Criterios para la clasificación del DCL subtipo amnésico.

-
1. Quejas de memoria, preferiblemente corroboradas por un informador.
 2. Deterioro de memoria objetivo para la edad y educación.
 3. Función cognitiva global intacta.
 4. Actividades de la vida diaria conservadas.
 5. Ausencia de demencia.
-

En el DCL de múltiples dominios cognoscitivos, son requeridas varias capacidades cognitivas deterioradas al menos entre 0,5 y 1,0 desviaciones típicas. Las personas afectadas de este subtipo de DCL podrían presentar un leve deterioro de memoria acompañado de otro deterioro cognitivo leve como por ejemplo en la función ejecutiva o el lenguaje.

La tercera variedad clínica del DCL, es el subtipo no amnésico de un solo dominio cognoscitivo deteriorado. Este se caracteriza por un aislado deterioro en un

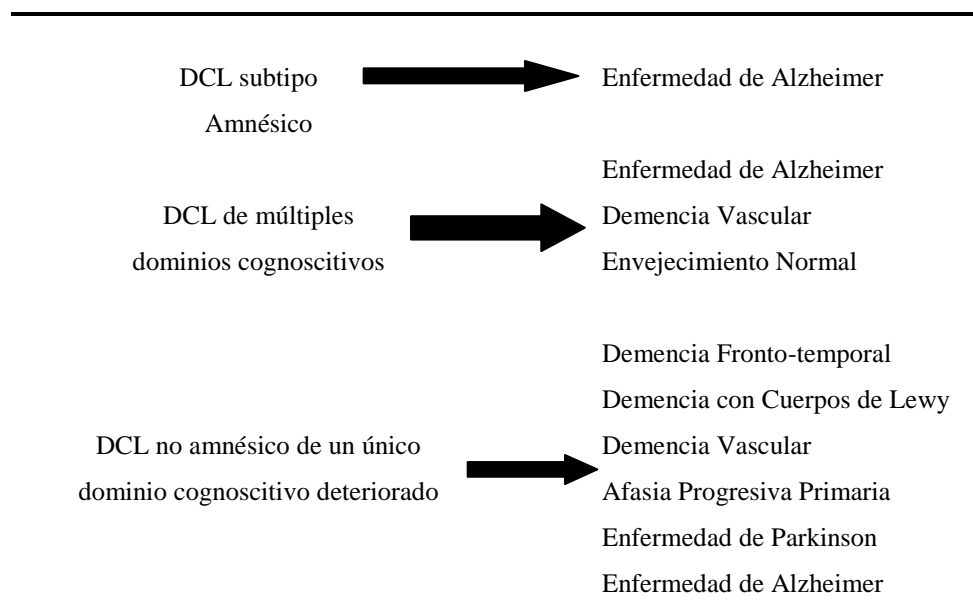
único dominio distinto de la memoria como por ejemplo el lenguaje, la capacidad visoespacial o la función ejecutiva (Fernández et al., 2005; Petersen et al., 1999).

Los tres subtipos de DCL propuestos son objetivamente distinguibles de la demencia. Tomando siempre en consideración que a pesar que el deterioro es objetivamente observado y subjetivamente padecido por la persona afectada, este no es de gravedad suficiente como para afectar las actividades de la vida diaria o el normal funcionamiento social como puede ocurrir en un cuadro de demencia. Por lo tanto, desde la perspectiva actual tomada, como ha sido anteriormente expuesto, para su detección y definición, debería ser incorporada una combinación de los datos provenientes de la evidencia clínica y de los hallazgos neuropsicológicos.

La tabla 8 representa la relación que establecieron Petersen et al., (2001) entre los subtipos propuestos de DCL y su posible evolución hacia la enfermedad de Alzheimer (EA) o hacia otro trastorno, como podría ser la EP.

Tabla 8

Heterogeneidad del DCL y su posible evolución hacia diferentes trastornos



A pesar de que los criterios propuestos por Petersen y su equipo (1999) son ampliamente aceptados y aplicados en el presente campo, es de vital importancia que se tenga presente que a día de hoy el DCL no es una entidad diagnóstica aceptada como tal (Palmer, Fratiglioni y Winblad, 2003). De esta forma, no en todos los estudios en los que se ha usado el concepto de DCL han sido utilizados los criterios propuestos por Petersen et al., (2001).

Como conclusión general, se acepta el hecho de que las personas afectadas de DCL tienen un mayor riesgo de progresar hacia una demencia en un periodo alrededor de 3 años, momento a partir del cual este comienza a descender. También existe un mayor riesgo de muerte entre las personas afectadas de DCL, aunque también una amplia proporción de afectados podría mejorar en su funcionamiento cognitivo o permanecer estables a lo largo del tiempo (Palmer et al., 2003). En el mismo sentido, se ha informado de una mayor manifestación de síntomas neuropsiquiátricos como depresión, apatía o irritabilidad en personas afectadas de DCL (Lyketsos et al., 2002).

En la actualidad, es aún imposible identificar con una alta predictibilidad qué personas afectas de DCL progresarán hacia un mayor e inhabilitante deterioro cognitivo o demencia, sirviéndonos únicamente de una batería de evaluación neuropsicológica (Palmer et al., 2003). A pesar de ello, el progresivo consenso para la validación de los criterios que definen el DCL y sus subtipos a partir de los constructos teóricos existentes, junto con la proliferación del número de estudios que tienen como objetivo estudiar el posible progreso hacia la demencia de los pacientes, incluyendo un protocolo de evaluación neuropsicológico, exámenes clínicos y la consideración de otras variables

como síntomas psiquiátricos y/o variables educacionales y culturales, hacen que el futuro del conocimiento sobre el DCL sea esperanzador.

4.3.2. El deterioro cognitivo leve específico de la enfermedad de Parkinson.

El DCL es una realidad evidente en la EP que debiera de ser considerada tanto en la práctica clínica como en la investigación. Este aspecto ha sido paulatinamente incorporado a la investigación que se ha ido desarrollando a lo largo de esta primera década del siglo XXI, a pesar de que aún a día de hoy la práctica totalidad de estudios realizados sobre la disfunción cognitiva en la EP se centran principalmente en la demencia con la que esta puede cursar. De esta forma, se pierde de vista el severo y significativo impacto que pueden provocar las leves afectaciones cognitivas en la calidad de vida de los pacientes y su entorno (Frank et al., 2006; Williams-Gray et al., 2007).

A pesar de que es reciente la propuesta del establecimiento de los criterios para la identificación del DCL en la EP, hay suficiente evidencia clínica, psicométrica, radiológica y patofisiológica sobre este deterioro como para incorporar los siguientes conceptos en su definición (Fernandez et al., 2005):

1. Ya que en la propia definición del DCL se explicita que este no afecta significativamente las actividades de la vida diaria, es peligroso tomar en consideración únicamente criterios estrictamente clínicos para su detección. Por esta razón, en su definición deberían de ser tomados en consideración una combinación de criterios clínicos y psicométricos.

2. El criterio clínico de “probable” EP idiopática debería ser incorporado.
3. Como consecuencia de la heterogeneidad de la demencia en la EP, los tres principales subtipos de DCL; el amnésico, el de múltiples dominios y el de único dominio no amnésico que pueden estar relacionados en el posterior desarrollo de demencia, deberían de ser incluidos junto sus criterios clínicos y psicométricos.

En la actualidad no existen criterios diagnósticos operacionalizados para el DCL en la EP. Los únicos criterios diagnósticos existentes relacionados con la disfunción cognitiva en la EP son los existentes en el DSM-IV-TR para la demencia incluidos bajo el epígrafe *Demencia debida a otras enfermedades médicas*. Recientemente, la *Movement Disorders Society* (MDS; la Sociedad de Trastornos del Movimiento) convocó a un grupo especializado de trabajo para definir y operacionalizar los criterios diagnósticos clínicos para la demencia en la EP (Emre et al, 2007). Al igual que lo realizado respecto a la definición de los criterios diagnósticos clínicos para la demencia, una operacionalización de los criterios diagnósticos clínicos para el DCL en la EP supondría un impulso para la determinación de la historia natural del disfunción cognitiva en el estudio longitudinal, en los estudios correlacionales clínico patológicos y un precoz acercamiento hacia el manejo de estrategias terapéuticas en la práctica clínica y neuropsicológica.

Por lo tanto, debido a la falta de criterios diagnósticos universalmente aceptados para el DCL en la EP, la siguiente definición operativa propuesta por Fernández et al., (2005) es, en la actualidad, la aproximación con mayor validez y fiabilidad realizada hasta la fecha:

1. Debe de cumplirse el criterio de “probable” EP idiopática.
2. Clínicamente:
 - a. Quejas sobre el rendimiento en memoria o quejas relacionadas con la atención o el funcionamiento ejecutivo (pensamiento enlentecido, dificultad en el manejo de la información, falta de concentración...etc.) o quejas aisladas en otras capacidades como en el procesamiento visoespacial o el lenguaje; todo ello preferentemente corroborado por un informador.
 - b. Actividades de la vida diaria conservadas.
 - c. No demencia
3. Psicométricamente:
 - a. Función cognitiva global intacta.
 - b. Con un deterioro objetivo (que corresponde a las quejas subjetivas recogidas en el apartado clínico) medido psicométricamente: esto es, entre 1 y 1,5 desviaciones típicas por debajo del rendimiento de sujetos normales, emparejados en edad y educación en una capacidad cognitiva, como la memoria u otra única capacidad cognitiva no memorística, mientras que otras capacidades están levemente afectadas al menos por debajo de 0,5 desviaciones típicas o entre un nivel de deterioro de 0,5 y 1 desviación típica en varias capacidades.
4. Ausencia de delirium u otra causa orgánica que pueda provocar deterioro cognitivo.

Como evidencia de los diferentes perfiles de DCL con los que puede cursar la EP, Foltynie, Brayne, Robbins, y Barker (2004) hallaron en pacientes recién

diagnosticados que el 11% de la muestra mostraba un déficit específicamente frontoestriatal, un 8% un déficit caracterizado por afectación temporal, mientras que un 18% de los pacientes mostraba ambos perfiles de deterioro. En el mismo sentido, Janvin, Larsen, Aarsland y Hugdahl, (2006) hallaron que el 53% de los pacientes incluidos en su estudio mostraban alguna forma de DCL frente a un 47% que se encontraba cognitivamente intacto. Entre los pacientes que mostraron alguna forma de DCL, un 8% mostró un DCL amnésico, un 24% mostró un DCL único no amnésico y un 21% un leve deterioro de múltiples dominios, corroborando así los datos presentados en un estudio tres años antes realizado en el que un 20% de la muestra evidenciaba predominantemente déficits mnésicos, un 30% deterioro en el dominio ejecutivo y un 50% un deterioro cognitivo global (Janvin et al., 2003).

Al parecer, la mayor parte de los pacientes con DCL muestran un subtipo no amnésico, presentando en mayor medida subtipos de deterioro no relacionados directamente con la memoria como el subtipo de dominio único no mnésico y de múltiples dominios ligeramente deteriorados.

Por lo tanto, en base a lo expuesto, la disfunción cognitiva a lo largo de un rango de dominios o capacidades cognitivas evaluadas a través de exhaustivos exámenes neuropsicológicos, es evidente para un relativo amplio espectro de pacientes con EP-ND y con una relativa y preservada capacidad para realizar actividades de la vida diaria. Así mismo, estos déficits también son observados en tempranas etapas o estadios de la enfermedad o en pacientes recientemente diagnosticados, como ha sido mostrado en previos estudios en los que la clara heterogeneidad con la que cursa el DCL en la EP se ha hecho patente y sin dejar de tomar en consideración que este no es una condición

estable del propio curso de la enfermedad (Foltynie et al., 2004; Janvin et al., 2006; Muslimovic et al., 2005; Williams-Gray et al., 2007).

El estudio de los diferentes subtipos de DCL, como propuso Petersen et al., (1999), permitiría entender con mayor especificidad la evolución natural de las alteraciones cognitivas debidas a diferentes trastornos, hecho en el que la EP podría ser incluida.

4.3.3. La relación existente entre el deterioro cognitivo leve y la demencia en la enfermedad de Parkinson.

La existencia de diferentes subgrupos con diferentes perfiles cognitivos en la EP que cursa con demencia (EP-D) comienza a ser un hecho constatado. A pesar de que la mayoría de los pacientes con EP-D exhiben un deterioro cognitivo subcortical con un relativo marcado deterioro ejecutivo, visoconstructivo y/o de la atención y un relativo menor marcado deterioro de la memoria, es cierto que existe un amplio subgrupo con un patrón de deterioro cognitivo cortical similar a la mayoría de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Incluso el similar perfil cognitivo que comparten algunos pacientes con EP-D y pacientes diagnosticados de demencia con cuerpos de Lewy (DLB; acrónimo tomado del inglés “Dementia with Lewy Bodies”, por su coincidencia en castellano con el de DCL utilizado en referencia al deterioro cognitivo leve) hacen evidente la heterogeneidad del sustrato neuropatológico y neuropsicológico (Janvin et al., 2005). De hecho, un 60% de los pacientes clínicamente diagnosticados de EP a los que se les realizó la autopsia muestran placas seniles y ovillos neurofibrilares en el hipocampo o en el neocortex (Duyckaerts, Gaspar, Costa, Bonnet, y Hauw, 1993;

Fernández et la., 2005; Hakim y Mathieson, 1978). De esta manera, desde la neuropatología también se podría observar un apoyo a los hallazgos aportados desde la psicometría acerca de la existencia de un deterioro cognitivo cortical además del clásico perfil de deterioro subcortical, pudiendo existir una solapamiento con la demencia tipo Alzheimer o incluso con deterioros provenientes de etiología vascular.

Si hoy en día existe una mayor evidencia de la heterogénea etiología de la demencia en la EP, que además se solapa con otras posibles formas de demencia, su posible precursor, en este caso el DCL, podría ser igualmente heterogéneo siendo de gran ayuda la propuesta de subclasificación del DCL para poder estudiar más profundamente su posible heterogeneidad clínica y neuropsicológica. Por lo tanto, de cara al futuro el empleo de una efectiva, eficiente y eficaz batería neuropsicológica que explore la amplitud de los perfiles cognitivos existentes en la disfunción cognitiva leve con la que puede cursar la EP, podría posteriormente relacionarse con la patología tipo Alzheimer, de cuerpos de Lewy o incluso con afectaciones vasculares en los ganglios basales o los circuitos en los que estos están implicados con otras estructuras neuroanatómicas.

La importancia que puedan tener los diferentes perfiles de DCL para el posterior desarrollo de demencia en pacientes con EP a día de hoy es desconocida. A pesar de ello, este podría llegarse a considerar como una etapa inicial de un progresivo deterioro cognitivo que conduce hacia la demencia para una serie de pacientes con un perfil específico, perfil cognitivo que aún a día de hoy no es conocido con exactitud. Por el contrario, también han sido planteados diferentes perfiles cognitivos para pacientes con EP-D y pacientes sin demencia (McFadden, Mohr, Sampson, Mendis y Grimes, 1996).

Los hallazgos de estudios longitudinales han aportado mayor evidencia sobre la importancia del DCL en el posterior desarrollo de la demencia, planteándose en más de una ocasión este como la llave para identificar pacientes con un alto riesgo para el desarrollo de demencia (Janvin et al, 2006; Levy et al., 2002; Woods y Troster, 2003). Como evidencia del paulatino deterioro a través del tiempo, Aarsland et al. (2004) mostraron que durante un seguimiento prospectivo de cuatro años de duración, el descenso anual en la puntuación del MMSE fue de un punto en los pacientes no diagnosticados de demencia.

De acuerdo con los datos y hallazgos obtenidos hasta la fecha, parece plausible la existencia de un periodo transicional caracterizado por el DCL hacia la demencia, análogo a lo que ya ha sido descrito en la enfermedad de Alzheimer (Braak, Rüb, Jansen Steur, Del Tredici, y de Vos, 2005). Por lo tanto, podría ser de gran ayuda realizar exámenes neuropsicológicos más exhaustivos y nuevas combinaciones de test en la evaluación clínica de los signos y síntomas precoces de la disfunción cognitiva en la EP podrían ser de gran ayuda en el futuro manejo clínico de los afectados.

4.4. LA DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

A nivel histórico, tal y como ha sido ya expuesto, la EP ha sido considerada únicamente como un trastorno neurodegenerativo motor. A pesar de ello, en suma, a los síntomas y signos motores, es frecuente la aparición de signos y síntomas no motóricos. Los déficits cognitivos dentro de los signos y síntomas no motóricos son relativamente frecuentes y, a día de hoy, la demencia es considerada el factor determinante de la calidad de vida de los afectados, familiares, cuidadores y allegados, el ingreso en una

residencia y/o incluso la muerte de la persona afectada (Emre et al., 2007; Janvin et al., 2006; Padovani, Costanzi, Gilberto y Borroni, 2006).

Debido a la falta de criterios operacionales y específicos para el diagnóstico de la demencia asociada a la EP, y para poder determinar la historia natural y otra serie de características de la propia demencia que permitiesen poner en marcha estudios clínico-patológicos más precisos, desde la *Movement Disorders Society* (MDS; Sociedad de los trastornos de movimiento), se conformó un comité de expertos para definir los criterios de diagnóstico clínico para la EP-D (Emre et al., 2007).

Este grupo de trabajo fue dividido en cinco subcomités, cada uno de ellos encargado de realizar una revisión sistemática de la literatura relacionada con la epidemiología, las características cognitivas y neuropsiquiátricas, las características motoras y otras características clínicas, reconocimientos complementarios y correlaciones clínico-patológicas. Los hallazgos y las características típicas resultantes de estas revisiones fueron tabulados (ver Tabla 9 de Emre et al., 2007) y utilizados para describir los criterios definatorios basados en el consenso del probable y posible EP-D (ver tabla 10 de Emre et al., 2007).

Tabla 9

Características de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

I. Características esenciales

1. Diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo con los criterios de *Queen Square Brain Bank criteria*
2. Un síndrome demencial con un comienzo insidioso y progresión lenta, desarrollándose dentro del contexto de la establecida enfermedad de Parkinson y diagnosticada por el examen de la historia clínica y mental definida como:
 - Deterioro en más de un dominio cognitivo
 - Un descenso representativo respecto del nivel premorbido
 - Déficits suficientemente graves como para deteriorar las actividades de la vida diaria (sociales, ocupacionales o cuidado personal) independientes de un deterioro atribuible a síntomas motores o autonómicos

II. Características clínicas asociadas

1. Características cognitivas:
 - Atención: deteriorada. Deterioro en atención espontánea y focalizada, pobre ejecución en tareas atencionales; la ejecución podría fluctuar a lo largo del día y de un día a otro
 - Funciones ejecutivas: deterioradas. Deterioro en tareas que requieran iniciación, planeamiento, formación de conceptos, búsqueda de reglas, cambio de pista o de set (*set shifting*) o mantenimiento de la pista o set (*set maintenance*); deterioro en la velocidad de procesamiento mental (brafrenia)
 - Funciones visoespaciales: deterioradas. Deterioro en tareas que requieren de orientación visoespacial, percepción o construcción
 - Memoria: deteriorada. Deterioro en el recuerdo libre de sucesos recientes o en tareas que requieran el aprendizaje de material nuevo, la memoria normalmente mejora con claves, el reconocimiento normalmente es mejor que el recuerdo libre
 - Lenguaje: las funciones esenciales están en gran parte conservadas. Hay dificultades en hallar palabras y un deterioro en la comprensión de oraciones complejas puede estar presente
2. Características comportamentales:
 - Apatía: disminución de la espontaneidad; pérdida de motivación, intereses y de conductas de esfuerzo
 - Cambios en la personalidad y el afecto, incluyendo características de depresión y ansiedad
 - Alucinaciones: en su mayoría visuales, normalmente complejas y del tipo de visiones de personas, animales u objetos
 - Delirios: normalmente paranoia, delirios de infidelidad o de huésped fantasma (invitado no bienvenido que vive en casa)
 - Excesiva somnolencia durante el día

III. Características que no excluyen la EP-D, pero que hacen que diagnóstico dudoso

- Coexistencia de alguna otra anomalía que pudiese por sí misma provocar deterioro cognitivo, pero que no es considerada la causa de la demencia, e.g., la presencia de enfermedad vascular en pruebas de imagen
 - El intervalo temporal entre el desarrollo de síntomas motores y cognitivos no es conocido
-

IV. Características que sugieren otras condiciones o enfermedades como causa del deterioro mental, que cuando se presentan hacen imposible el diagnóstico fiable de EP-D

- Síntomas cognitivos y comportamentales que aparecen únicamente en el contexto de condiciones como:
 - Graves confusiones debidas a
 - a. Enfermedades sistémicas o anomalías
 - b. Intoxicación por drogas
 - Depresión mayor acorde con criterios DSM-IV
 - Características compatibles con los criterios de “Probable demencia vascular” acordes con NINDS-AIREN (demencia en el contexto de una enfermedad cerebrovascular indicada por signos focales en el examen neurológico tales como hemiparesias, déficits sensoriales y evidencia de enfermedad cerebrovascular por imagen cerebral Y una relación entre las dos indicado por la presencia de uno o más de los siguientes: comienzo de la demencia dentro de los 3 meses después del reconocido accidente cerebro-vascular, súbito deterioro en las funciones cognitivas y fluctuación, paulatina evolución de los déficits cognitivos)
-

Tabla 10

Crterios para el diagnóstico del probable y posible EP-D

Probable EP-D

- A. Características esenciales: ambas deben de estar presentes
- B. Características clínicas asociadas:
 - Típico perfil de déficits cognitivos incluyendo deterioro en al menos dos de las cuatro dominios cognitivos esenciales (atención deteriorada que podría fluctuar, funciones ejecutivas deterioradas, funciones visoespaciales deterioradas y deterioro del recuerdo libre que normalmente mejora con claves)
 - La presencia de al menos un síntoma comportamental (apatía, humor deprimido o ansioso, alucinaciones, delirios, excesiva somnolencia diurna) apoya el diagnóstico de Probable EP-D, la falta de síntomas comportamentales, sin embargo, no excluye el diagnóstico
- C. Ninguna característica presente del grupo III
- D. Ninguna característica presente del grupo IV

Posible EP-D

- A. Características esenciales: ambas deben estar presentes
 - B. Características clínicas asociadas:
 - Atípico perfil de deterioro cognitivo en uno o más dominios, tales como la afasia de producción o de recepción, o fallo en el almacenamiento tipo amnésico (la memoria no mejora con pistas o en tareas de reconocimiento) con atención conservada
 - Los síntomas comportamentales podrían estar o no presentes
 - C. Presencia de una o más características del grupo III
 - D. Ninguna característica presente del grupo IV
-

Respecto a los hallazgos neuropatológicos, el aumento de cuerpos de Lewy corticales en pacientes con un diagnóstico clínico y patológico de EP idiopática ha sido asociado con el grado de cambios cognitivos (Padovani et al., 2006). Es de esta manera en que la EP-D y la DLB son considerados dos síndromes con síntomas clínicos que se solapan, lo que sugiere la posibilidad de representar diferentes puntos en un espectro de la enfermedad con cuerpos de Lewy que comparte así similares procesos neuropatológicos (McKeith et al., 1996).

4.4.1. Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (EP-D) Vs demencia con cuerpos de Lewy (DLB); una breve introducción.

Al parecer, la EP-D y la DLB son entidades clínicas que comparten ciertas características clínicas y patológicas.

La distinción entre la DLB y la EP-D como dos fenotipos clínicamente distintos se basa únicamente en la secuencia temporal de aparición de los síntomas. De esta manera, en el Tercer Informe del Consorcio de la DLB (*Third Report of the DLB Consortium*) la recomendación descrita afirma lo siguiente:

La DLB debería de ser diagnosticada cuando la demencia surja antes o en concurrencia con parkinsonismo y la EP-D debería de ser descrita como la demencia que surge en el contexto de una bien establecida EP. En estudios de investigación en los que la distinción es realizada entre DLB y EP-D, la norma o el criterio de intervalo de un año entre el

comienzo de la demencia y el parkinsonismo para DLB debería de ser utilizada. (McKeith et al., 2005).

La EP-D y la DLB se caracterizan por un patrón similar de cambios cognitivos y comportamentales. Son comunes en ambas una atención fluctuante, así como deterioros significativos de las funciones ejecutivas, de la capacidad visoespacial y una relativa conservación de ciertas funciones de la memoria en comparación con los pacientes afectados por EA. Por el contrario, en funciones como el lenguaje o las praxias suelen estar levemente afectadas (Ballard et al., 2002).

En ambas entidades, el sustrato anatomopatológico son los cuerpos de Lewy. La presencia de éstos en la corteza cerebral y en el tronco del encéfalo se consideran los hallazgos esenciales de la DLB, aunque también pueden encontrarse placas seniles corticales, neuritas de Lewy y cambios espongiiformes (McKeith et al., 2006). En un reciente estudio realizado por Jellinger y Attems (2006), estos autores observaron que los cerebros de pacientes con DLB mostraban un mayor daño por placas amiloidóticas, neuritas de Lewy y cuerpos de Lewy en el putamen y el caudado que los cerebros de pacientes con EP-D. A pesar de ello, los hallazgos neuropatológicos no aportan un punto de corte que sea de utilidad para distinguir la EP-D de la DLB (Ballard et al., 2006).

4.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Numerosos estudios han asociado múltiples características clínicas y demográficas como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de DCL y/o la demencia en la EP.

A lo largo de todo el proceso de estudio, no todos los resultados han disfrutado de la misma consistencia como para poderse realizar afirmaciones categóricas. A pesar de ello, con relativa cautela pueden ser enumerados los factores de riesgo más consistentes a partir de hallazgos provenientes de recientes estudios longitudinales.

De esta manera, han sido identificados ciertos signos parkinsonianos, la severidad o gravedad de la enfermedad, la edad y la duración de la enfermedad, ciertos resultados y perfiles en la evaluación neuropsicológica y ciertos trastornos neuropsiquiátricos como factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción cognitiva. Resultados menos consistentes han sido hallados en torno al género, la educación o los trastornos del sueño.

4.5.1. La gravedad de la enfermedad y los signos y síntomas parkinsonianos.

La asociación entre la gravedad de la enfermedad en términos de afectación físico-motora y el deterioro cognitivo ha sido previamente examinado por numerosos estudios. Una mayor puntuación motora en la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS; Fahn y Elton, 1987) ha sido asociada a una mayor tasa de deterioro

cognitivo, así como sintomatología motora de mayor gravedad medida mediante la escala de Hoehn y Yahr (Hoehn y Yahr, 1967) también ha sido positivamente asociada con la disfunción cognitiva (Emre et al., 2007; Locascio, Corkin, y Growdon, 2003; Mahieux et al., 1998; Papapetropoulos, Ellul, Polychronopoulos y Chroni, 2004; Williams-Gray et al., 2007). Braak et al. (2005) encontraron una significativa correlación entre el desarrollo de patología cerebral, medida a través de una escala de seis estadios (Braak et al., 2003) y el estatus cognitivo. Esto último está asociado con el progreso a través de los estadios de la escala de Hoehn y Yahr.

Respecto a la asociación entre el tipo de sintomatología motora y el posterior desarrollo de disfunción cognitiva, los hallazgos son en la actualidad consistentes. Existe una notable asociación entre los fenotipos no tremóricos y el aumento de la tasa de deterioro cognitivo. Entre los diferentes signos parkinsonianos con los que puede cursar la EP, la rigidez es considerada como el principal factor de riesgo independiente para el desarrollo múltiples déficits cognitivos (Emre et al., 2007; Hanagasi y Emre, 2005). En el mismo sentido, a principio de la década de los noventa, Huber, Christy y Paulson (1991) hallaron que el subtipo bradikinético y/o la acinético mantenía una estrecha relación con la rigidez directamente relacionada con una mayor disfunción cognitiva y del humor. Estos resultados han sido corroborados por estudios posteriores a lo largo de la última década del siglo XX y en esta primera década del siglo XXI (Aarsland et al., 2003; Levy et al., 2000; Williams et al., 2007). Como evidencia de este hallazgo, Aarsland et al., en su estudio prospectivo de ocho años de duración, encontraron que el subtipo acinético e incluso el tremórico-acinético suponía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia en el seguimiento de la muestra evaluada. En el mismo sentido, Sawamoto, Honda, Hanakawa, Fukuyama y Shibasaki

(2002) llegan a sugerir que la bradicinesia o el nivel de ralentización motora está correlacionado con el nivel de enlentecimiento cognitivo, lo que apoya la idea de que la ralentización motora y el cognitivo podrían tener un marco común en la EP.

Otros síntomas motores que también han sido considerados factores de riesgo son los trastornos del habla o del discurso, las discinesias y deterioros axiales como trastornos de la marcha y la inestabilidad postural (Caparros-Lefebvre et al., 1995; Emre et al., 2007; Muslimovic et al., 2005; Williams et al., 2007). Considerando estos últimos factores, Burn et al., (2006) asociaron el fenotipo de marcha con inestabilidad postural (PIGD; *postural instability gait difficulty*) a un más rápido deterioro cognitivo y como un posible factor predictivo de un mayor deterioro o futura demencia en un estudio de seguimiento longitudinal a un cohorte de pacientes diagnosticados de EP-ND, EP-D y DLB. Este hallazgo pudo ser comprobado en otro estudio longitudinal de 4 a 8 años de seguimiento en el que se encontró una relación temporal entre el desarrollo de síntomas relacionados con el subtipo PIGD y la aparición de demencia (Alves, Larsen, Emre, Wentzel-Larsen y Aarsland, 2006).

Paradójicamente, a pesar de una mayor evidencia a favor de un mayor riesgo para desarrollar disfunción cognitiva en pacientes con predominante rigidez y acinesia, Vingerhoets, Verleden, Santens, Miatton, y De Reuck (2003) hallaron que el temblor como signo debut en el comienzo de la enfermedad podría ser un marcador de una mayor y generalizada patología cerebral que contribuyese a un aumento del riesgo para sufrir un futuro deterioro cognitivo.

Si bien es cierto que como representación de los estudios realizados con pacientes recién diagnosticados, Muslimovic et al., (2005) no encontraron relación entre el grado de deterioro cognitivo y la gravedad de ninguno de los signos motores cardinales como la bradicinesia, el temblor o la rigidez. Este hecho puede sugerir que la disfunción cognitiva en pacientes recién diagnosticados podría reflejar cambios neuropatológicos diferentes de los responsables de la sintomatología motora. Este planteamiento podría ser apoyado por la falta de asociación entre el deterioro cognitivo y la medicación dopaminérgica. Además, tal y como ya ha sido expuesto, la asociación entre el deterioro cognitivo y una mayor disfunción en relación a trastornos de la marcha y la postura, proporciona más evidencia para plantear que ciertos cambios neurales distintos de los responsables de la trastornos motores podrían jugar un importante papel en la patogénesis de la disfunción cognitiva (Caparros-Lefebvre, Pecheux, Petit, Duhamel y Petit, 1995; Pillon et al., 1989). Este planteamiento puede ir en consonancia con lo encontrado por Vingerhoets et al., (2003) al tomar en consideración que el temblor es más resistente al tratamiento dopaminérgico que otros síntomas motores y que la restauración de la transmisión dopaminérgica central con levodopa no mejora los déficits cognitivos en la misma medida que los signos motores dopaminérgicos.

Respecto a la relación existente y el supuesto factor de riesgo independiente que puede jugar la lateralización de los síntomas motores y el posterior desarrollo de deterioro cognitivo, los hallazgos hasta la fecha son algo más contradictorios. En un reciente estudio, Williams et al., (2007) hallaron como un significativo predictor de la función cognitiva de los pacientes, la sintomatología motora presentada en el hemicuerpo lateral derecho. Existen hallazgos anteriores que corroboran este resultado,

estableciendo una correlación entre el deterioro cognitivo y la sintomatología motora lateral derecha. Como hallazgo pionero de este aspecto, Spicer, Roberts y LeWitt (1988) hallaron que pacientes diestros con sintomatología motora lateral derecha mostraban mayores problemas con capacidades cognitivas propias del hemisferio dominante, no así en funciones propias del hemisferio no dominante. A pesar de ello, numerosos estudios no han encontrado diferencias significativas entre pacientes con predominancia sintomatológica izquierda y/o derecha (Finali, Piccirilli, y Hirsuto, 1995; Huber, Freidenberg, Shuttleworth, Paulson y Clapp, 1989; St Clair, Borod, Sliwinski, Cote y Stern, 1998). En contradicción con lo hallado por Williams et al., en un reciente estudio realizado por Katzen, Levin y Weiner (2006) se halló una predisposición hacia el mantenimiento de la funciones cognitivas intactas en pacientes que exhibían un comienzo tremórico lateral derecho frente a los pacientes con sintomatología motórica lateral izquierda, los cuales desarrollaron un significativo descenso en su ejecución cognitiva a lo largo del seguimiento prospectivo realizado. Por otro lado, la asociación positiva de los síntomas parkinsonianos bilateralmente en el comienzo de la enfermedad y el posterior desarrollo de demencia también ha sido analizado (Aarsland et al., 2003; Papapetropoulos, Gonzalez, Lieberman, Villar y Mash, 2005).

El establecimiento de la relación existente entre los déficits de áreas cognitivas específicas y la lateralización de los síntomas motores dependerá en gran medida de las capacidades cognitivas que evaluemos y la relación de estas con la dominancia interhemisférica izquierda o derecha de la propia capacidad. Es por lo tanto este, un aspecto muy a tener en consideración a la hora de realizar tales análisis y conclusiones en relación a esta contradictoria relación.

4.5.2. La edad y la duración de la enfermedad.

La mayor parte de los estudios identifican una edad avanzada y un comienzo tardío de la EP como factores de riesgo para el deterioro cognitivo y/o la demencia (Aarsland et al., 2004; Emre et al., 2007; Hobson, y Meara, 2004; Jacobs et al., 1995; Williams-Gray et al., 2007). Muslimovic et al., (2005) concluyen su estudio realizado con pacientes recién diagnosticados sin demencia que es probablemente la avanzada edad en el comienzo de la enfermedad el principal determinante de la disfunción cognitiva en la EP.

Muchos de estos estudios, tanto transversales como longitudinales, han mostrado que es únicamente la edad en el momento de la evaluación neuropsicológica la que está significativamente asociada con una tasa más alta de deterioro cognitivo cuando ambas, la edad en el momento de la evaluación y la edad de comienzo de la enfermedad, eran analizadas. De esta forma, en la actualidad se sugiere que es la propia edad en el momento de la evaluación el principal predictor de deterioro cognitivo y/o la demencia frente a la edad de comienzo de la enfermedad (Levy, 2007).

Con respecto a la duración de la enfermedad, una mayor duración de la sintomatología motora también ha sido identificada como factor de riesgo (Fernandez et al., 2005; Galvin, Pollack, y Morris, 2006). De hecho, se ha llegado a plantear que el deterioro cognitivo puede aumentar en función de la duración de la enfermedad, con independencia del deterioro normal asociado a la edad o a la vejez (Locascio et al., 2003).

4.5.3. Los Trastornos neuropsiquiátricos.

Son numerosos los estudios que han encontrado una estrecha relación entre la disfunción cognitiva y los trastornos del comportamiento y/o síntomas neuropsiquiátricos. Los trastornos afectivos, más concretamente la depresión mayor, y los trastornos sensoperceptivos, principalmente las alucinaciones visuales, han sido ampliamente reconocidos en el curso de la enfermedad y relacionados con el deterioro cognitivo y la enfermedad.

Dentro de los trastornos afectivos es la depresión el trastorno neuropsiquiátrico más común en la EP. Al menos un 40% de los pacientes ha sufrido de depresión en al menos una ocasión durante el curso de la enfermedad (Cummings, 1992; Hanagasi y Emre, 2005; Hantz, Caradoc-Davies, Caradoc-Davies, Weatherall y Dixon, 1994). Este hecho ha sugerido que la depresión podría estar asociada a una más rápida progresión de la enfermedad y a la aceleración del deterioro cognitivo (Starkstein, Bolduc, Mayberg, Preziosi y Robinson, 1990). Esto se ha entendido como un posible factor de riesgo para el desarrollo de demencia en la EP, sugiriéndose la posible existencia de dos formas de EP: una con depresión y un rápido deterioro cognitivo y otra forma sin depresión y con un deterioro cognitivo gradual. Aarsland y Cummings (2002) subrayan la enigmática relación entre la EP y la depresión. Características clínicas como la acinesia y los síntomas parkinsonianos en el lado derecho del cuerpo han sido expuestas como factores de riesgo para la depresión, tal y como parece ocurrir con el deterioro cognitivo. Los resultados obtenidos hasta la fecha apoyan la idea de que la depresión podría estar asociada con una rápida progresión de la enfermedad y un más rápido deterioro cognitivo así como un mayor riesgo para el desarrollo de demencia (Cubo,

Bernard, Leurgans y Raman, 2000; Starkstein, Bolduc, Preziosi y Robinson, 1989; Starkstein, et al., 1990; Tröster, Paolo y Lyons, 1995). A pesar del relativo consenso en torno al papel que juega la depresión como factor de riesgo, los déficits cognitivos siguen sin poder ser explicados por la presencia de depresión (Muslimovic et al., 2005).

De forma similar a la depresión, los trastornos sensorceptivos y más concretamente las alucinaciones visuales, juegan un papel fundamental en el curso de la enfermedad. Estos han sido identificados como uno de los factores de riesgo cardinales que aumentan la mortalidad y la atención y cuidado en casa (Papapetropoulos y Mash, 2005). La prevalencia se estima entre un 30% y un 40% (Fenelon, Mahieux, Huon y Ziegler 2000; Holroyd, Currie y Wooten, 2001). Aarsland, Ballard, Larsen y McKeith (2001) confirmaron la existencia de una estrecha asociación entre las alucinaciones, los síntomas extrapiramidales más severos y la demencia, confirmando de esta manera la hipótesis que relacionaba una mayor sintomatología motora y demencia entre los sujetos con sintomatología psicótica. Tres años más tarde, tras un seguimiento longitudinal, encontraron que las alucinaciones visuales constituían un importante predictor del posterior desarrollo de demencia (Aarsland et al., 2004).

Aunque los trastornos sensorceptivos y/o la psicosis en la EP han sido relacionados directamente con la medicación antiparkinsoniana, y considerada como un efecto adverso inducido por la droga, hoy en día este punto de vista ha sido puesto en duda apoyado por un esquema multifactorial en el que la medicación antiparkinsoniana por si sola no es suficiente para causar los trastornos sensorceptivos en la EP. Otros factores como la edad, el deterioro cognitivo, la demencia y los desordenes en el sueño

pueden influir en el desarrollo de fenómenos psicóticos en la EP, estableciéndose así una etiología multifactorial de los síntomas psicóticos (Papapetropoulos et al., 2005).

4.5.4. Predictores del deterioro cognitivo en la evaluación neuropsicológica.

Los hallazgos relativos a los predictores o factores de riesgo obtenidos a partir de la evaluación neuropsicológica en pacientes recién diagnosticados o cognitivamente relativamente intactos para el desarrollo de un posterior déficit cognitivo o demencia han sido inconsistentes y fuertemente determinados por la selección de las pruebas neuropsicológicas que han sido empleadas. Además, diferentes pruebas con un mismo objetivo de evaluación pueden variar considerablemente en términos de las propias demandas cognitivas que requieran para su ejecución, como puede ocurrir con la evaluación de las funciones ejecutivas (Williams-Gray et al., 2007).

La búsqueda de los predictores neuropsicológicos del DCL y la demencia asume que el proceso responsable para el posterior desarrollo de estos comienza mucho antes de su expresión clínica completa y que los desordenes neuropsicológicos debidos a estos procesos pueden ser identificados (Mahieux et al., 1998).

En pacientes sin demencia y/o recién diagnosticados se han encontrado déficits más prominentes en capacidades como la memoria y la función ejecutiva y por lo tanto, una pobre ejecución en test sensibles a estos dominios. Estos resultados se consideran pobres predictores de un futuro desarrollo de DCL y de demencia en pacientes con EP (Azuma et al., 2003; Jacobs et al, 1995; Janvin et al., 2005; Mahieux et al., 1998; Muslimovic et al, 2005; Williams-Gray et al., 2007). Si bien es cierto que con medidas

que son consideradas propias del funcionamiento ejecutivo, como el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; Heaton, 1981) o el Test de Fluidez Verbal, se pueden obtener resultados disociados en la EP, se ha considerado que pueden ser solo ciertos aspectos del funcionamiento ejecutivo los que están diferencialmente dañados (Gurd, 1995; Henry y Crawford, 2004; Van Spaendonck, Berger, Horstink, Buytenhuijs y Cools, 1996). A pesar de ello, pruebas como el Test de Fluidez Verbal están siendo consideradas como útiles predictores del deterioro cognitivo y la demencia en la EP e incluso llegando a considerar el Test de Fluidez Verbal semántico por encima del fonológico en su capacidad predictiva, implicando así a bases corticales posteriores antes que frontoestriatales y relacionándose con la memoria semántica y sus conexiones con sustratos neurales pertenecientes al lóbulo temporal (Henry y Crawford, 2004; Jacobs et al, 1995; Mahieux et al., 1998; Williams-Gray et al., 2007).

4.6. EL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: LOS DÉFICITS COGNITIVOS.

Las diferentes alteraciones neuropsicológicas afectadas en la EP pueden variar a lo largo del continuo de normalidad cognitiva hasta la demencia. Los resultados en torno a las áreas principalmente afectadas pueden variar y, como consecuencia, llegar a conclusiones contradictorias en función de los diferentes estudios consultados. Probablemente estas hayan sido debidas a las variaciones existentes en el estatus cognitivo de las muestras clínicas seleccionadas entre los diferentes estudios y las diferentes metodologías por estas elegidas.

Por lo tanto, antes de comenzar a desarrollar la revisión acerca de los principales dominios cognitivos afectados en la EP, vamos a analizar las implicaciones y factores teóricos, clínicos y metodológicos que influyen directamente en la investigación de las diferentes áreas neuropsicológicas en la enfermedad, principalmente cuando los resultados son contradictorios o las diferencias son muy sutiles pero conllevan importantes transformaciones teóricas.

De esta manera, tanto factores clínicos como metodológicos pueden tener una incidencia muy importante en los controvertidos resultados obtenidos en las diferentes áreas cognitivas en la EP a lo largo de los diferentes estudios realizados. Y es que en la evaluación de los dominios cognitivos en los que la sutileza de los resultados es claramente evidente, acarreado consigo fuertes implicaciones teóricas, un exhaustivo análisis metodológico y clínico debe ser revisado y tomado en consideración. Por esta razón, por el importante papel teórico que juegan hallazgos fiables como, por ejemplo, en la memoria de reconocimiento o en la función ejecutiva en la base explicativa del deterioro neuropsicológico en la EP, estos deben de ser analizados.

Entre estos factores podríamos encontrar una selección muestral diferente en base a los estadios evolutivos de la propia enfermedad entre los diferentes estudios. Este es un factor de gran importancia al haberse evidenciado la significativa relación existente entre el estatus cognitivo y los estadios de la escala de Hoehn-Yahr (Hoehn y Yahr, 1967) y/o entre el estatus cognitivo de los pacientes y el estadio neuropatológico de la enfermedad. Así como la selección de muestras con grandes diferencias en cuanto a la duración de la propia enfermedad. Factor, este último, relacionado con el aumento del deterioro cognitivo, independiente del deterioro normal asociado a la vejez (Braak,

Rüb, Jansen Steur, Del Tredici, y de Vos, 2005; Locascio, Corkin, y Growdon, 2003; Muslimovic et al., 2005). También podría incidir el hecho de haber administrado diferentes dosis de medicación dopaminérgica entre las muestras a pesar de que debemos de tener en consideración que la medicación dopaminérgica no tiene un efecto directo, por ejemplo, en el rendimiento de la memoria (Cooper, Sagar y Sullivan, 1993; Whittington et al., 2000; Whittington et al., 2006). Sin embargo, la medicación dopaminérgica puede estar asociada a un estadio más avanzado de la enfermedad, el cual sí se relaciona como anteriormente se ha apuntado, a un déficit cognitivo mayor.

En la misma dirección, podrían haber sido contaminados los diferentes resultados obtenidos como consecuencia de un vago control del fenómeno “on-off” para realizar el examen neuropsicológico. Este fenómeno está muy relacionado con fluctuaciones motoras, cognitivas y del estado de ánimo que pueden afectar al rendimiento cognitivo (Davidson et al., 2006; Girotti et al., 1986). Por lo tanto, un escaso control de este aspecto durante la realización de la evaluación neuropsicológica puede ser un importante sesgo a controlar (Williams et al., 2007). Por lo tanto, relacionado con este último aspecto, el trastorno afectivo o la sintomatología depresiva con el que puede cursar la enfermedad, bien relacionado con el fenómeno “on-off” o no, también puede provocar alteraciones en el rendimiento cognitivo y provocar así resultados contradictorios (Hasmet, Hanagasi y Emre, 2005; Starkstein, Bolduc, Mayberg, y Preziosi, 1990; Troster et al., 1995).

El estatus dado a la disfunción cognitiva para la selección de la muestra clínica también es fuente de sesgo en la evaluación de la ejecución en la memoria de reconocimiento como de otros dominios cognitivos. El propio *screening* cognitivo

elegido como criterio de inclusión o exclusión varía de un estudio a otro. Algunos estudios excluyen pacientes que cumplen criterios de demencia valorados mediante el *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales* (American Psychiatric Association, 2000) o mediante la aplicación de un breve test de screening que aporta una medida de integridad cognitiva general, como el Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein y McHugh, 1975). A pesar de ello, en otra serie de estudios estos criterios no han sido contemplados o no son indicados. Es la propia ausencia de una definición universal sobre el DCL y/o la demencia en la EP, como ha sido anteriormente apuntado, la que hace que surjan muestras especialmente heterogéneas en este aspecto.

Un amplio rango de factores que también pueden haber alimentado ciertas controversias, se sitúan en el plano más puramente metodológico. En este punto podrían incluirse el efecto techo y suelo, la duración del intervalo de retención entre la fase de adquisición y de prueba en la evaluación de la memoria o el propio análisis de datos realizado (Edelstyn et al., 2007; Whittington et al., 2000; Whittington et al., 2006).

A continuación, en los siguientes apartados serán presentados los principales déficits neuropsicológicos hallados en los estudios más recientes estudios que han ido perfilando una idea aproximada del que puede ser considerado el perfil neuropsicológico en los pacientes con EP-ND y su contraste con el perfil mostrado por los pacientes con demencia.

4.6.1. Memoria.

Quizá en la EP el deterioro memorístico haya sido la disfunción cognitiva que mayor protagonismo ha cobrado a lo largo de los años en la investigación clínica sobre del deterioro neuropsicológico. Sin duda, al igual que en la EP, este deterioro específico ha sido de especial relevancia en otros muchos trastornos con base neuropatológicas, como en el daño cerebral o en otros trastornos neurodegenerativos. De esta manera, la observación de lesiones limitadas a estructuras cerebrales específicas ha permitido comprobar el papel de éstas en la capacidad mnésica, así como observar la potencial influencia de los principales sistemas de neurotransmisión a través de trastornos neurodegenerativos (Dujardin y Laurent, 2003).

A causa de la especial importancia de la disfunción mnésica en el presente trabajo, ha sido considerado relevante realizar una breve revisión introductoria de los sistemas básicos de memoria diferenciados en función de características temporales, de contenido y a su base neuroanatómica para poder así llegar a una comprensión más profunda de la posterior revisión y análisis realizado.

4.6.1.1. Los sistemas de memoria del ser humano.

A día de hoy es ampliamente aceptado que la memoria no es un único sistema unitario, aceptándose la idea de que es un sistema con cinco componentes principales tal y como propusieron Schacter y Tulving (1994). De esta manera, según este marco teórico podríamos hablar de la memoria de trabajo, la memoria episódica, la memoria semántica, el sistema de representación perceptivo y el aprendizaje procedimental (Ver

Tabla 11 de Dujardin y Laurent, 2003). Por otro lado, con independencia de los mecanismos exactos que la integran, parece que existe cierto consenso que sitúa a la memoria prospectiva (MP) como una función disociada y separada del resto de componentes mnésicos (Salthouse, Berish y Siedlecki, 2004). En este sentido, la revisión sobre la memoria prospectiva así como el de la memoria de reconocimiento y su específica disfunción en la EP, como consecuencia de sus particulares implicaciones, serán desarrolladas por separado.

Estos sistemas se diferencian en base a características temporales, recuerdo consciente o no, el tipo de información que almacenan y su base anatómica. Por lo tanto, es de gran importancia antes de analizar cada uno de estos subsistemas de memoria, centrarnos en los modelos que han ido surgiendo hasta llegar a los cinco sistemas principales de la memoria humana.

En todas las formas de memoria están implicadas tres etapas bien diferenciadas: la codificación, el almacenamiento y la recuperación. La codificación es el proceso mediante el cual registramos inicialmente la información para poder utilizarla más tarde. El hecho de que exista cierta información que no podamos evocar en un momento determinado puede deberse a dos razones: que nunca hayamos sido expuestos a esa información y así no haberla podido registrar o que dicha información no haya sido codificada o registrada de manera significativa y, por lo tanto, tampoco la podamos evocar. El almacenamiento se centra en conservar y almacenar la información previamente codificada. El último proceso, la recuperación, nos permite localizar la información que tenemos almacenada en la memoria. Sólo podremos recuperar aquella información que ha sido codificada y almacenada. Sólo si se dan los tres procesos

seremos capaces de recordar (Ruiz-Sanchez de Leon, Fernandez-Guinea y González-Marques, 2006).

Tabla 11. *Los sistemas de memoria del ser humano.*

| Subsistema de memoria | Función | Base neuroanatómica | Modalidad de recuerdo |
|--------------------------------------|---|------------------------------------|-----------------------|
| Memoria de Trabajo | Mantenimiento activo eventual y manipulación | Córtex prefrontal | Explicito |
| Memoria episódica | Recuerdo consciente de acontecimientos relacionados con contextos específicos (en el tiempo y en el espacio) | Distribución de amplias conexiones | Explicito |
| Memoria semántica | Aprendizaje, recuerdo y utilización de hechos y conocimiento global | Áreas del lóbulo temporal inferior | Explicito/Implícito |
| Sistema de representación perceptivo | Procesamiento de la forma y de las propiedades estructurales de palabras y objetos | Áreas corticales posteriores | Implícito |
| Procedimental | Adquisición de habilidades motoras o rutinas cognitivas a través de exposición frecuente a procedimientos específicos | Neostriado | Implícito |

Existen como mínimo dos sistemas independientes en base a criterios temporales de acuerdo al modelo "modal" de Atkinson y Shiffrin (1971). La memoria a largo plazo (MLP) la cual se encargaría de mantener la información ocurrida desde hace unos pocos minutos hasta varios años y la memoria a corto plazo (MCP), un sistema temporal y de

capacidad limitada. A pesar de la riqueza de las aportaciones de Atkinson y Shiffrin que apoyaban la división de la memoria en estos dos subsistemas, el desarrollo de modelos explícitos que defendían la importancia de la MCP para la cognición, como fue inicialmente conceptualizada, era excesivamente simple en relación con el papel que esta jugaba en funciones cognitivas de orden superior como la lectura o el razonamiento. Como consecuencia de estas limitaciones, Baddeley y Hitch (1974) reconceptualizaron la MCP como un sistema más dinámico que fuese esencial para el almacenamiento de información y para tareas de flexibilidad cognitiva en las que el almacenamiento y la manipulación fuesen requeridas. Así pues, Baddeley y Hitch demostraron por medio de una serie de experimentos que los participantes eran capaces brevemente de almacenar cierta información mientras procesaban o manipulaban aspectos de otros tipos de información. Por consiguiente, propusieron un sistema de memoria de trabajo (MT) responsable del almacenamiento y de la realización de otras operaciones cognitivas simultáneamente (Unsworth y Engle, 2007). La MT está compuesta de un supervisor atencional de capacidad limitada, el ejecutivo central, y dos sistemas subsidiarios, el bucle fonológico y la agenda visoespacial involucradas en el mantenimiento temporal de la información verbal y visoespacial respectivamente. El ejecutivo central se centra en distribuir la atención que se asigna a cada una de las tareas y vigilar la atención de la tarea y su ajuste a las demandas del contexto. Recientemente, Baddeley (2000) añadió un componente adicional a su modelo, el buffer episódico, un sistema de almacenamiento de capacidad limitada que permite la integración de información proveniente de los sistemas subsidiarios y de la MLP para su posterior uso por parte del ejecutivo central. Numerosos estudios han sugerido que el funcionamiento de la MT está subordinado a áreas del córtex prefrontal (Dujardin y Laurent, 2003).

La memoria a largo plazo está compuesta por dos subsistemas diferentes que dependen de estructuras anatómicas cerebrales distintas y que contienen distintos tipos de información. Estos subsistemas son la memoria declarativa y la memoria procedimental (Squire, 1992).

La memoria declarativa es aquella que contiene información que se expresa en conceptos y que puede ser transmitida entre individuos. La memoria procedimental, sin embargo, puede expresarse sólo por medio de la conducta y se adquiere sólo por medio de la práctica. Algunos investigadores denominan memoria explícita a la memoria declarativa y memoria implícita a la procedimental (Graf y Schacter, 1985). Estos términos se basan en la idea de que el sistema de memoria declarativa se evalúa preguntando explícitamente. La memoria procedimental, se evalúa a través de la manifestación conductual, implícitamente, a través de la ejecución. Tulving (2002) describió los dos subsistemas por los que estaba compuesta la memoria declarativa: la memoria semántica y la memoria episódica. De acuerdo con la descripción realizada por Tulving, la memoria episódica es entendida como un “sistema neurocognitivo que permite al ser humano recordar experiencias pasadas”. Es, por tanto, el recuerdo consciente de acontecimientos que han sucedido en lugares y en momentos concretos. Esta es tradicionalmente valorada por pruebas como el recuerdo libre, el recuerdo con claves o mediante el reconocimiento de material previamente estudiado. Al parecer, la memoria episódica depende de extensas conexiones entre regiones corticales y subcorticales. Por otro lado, la memoria semántica permite el aprendizaje y recuerdo de hechos generales. Este sistema almacena conocimiento del mundo. Incluye, entre otros, conocer los significados de las palabras y como se relacionan entre si, el conocimiento de hechos, por ejemplo acontecimientos históricos, geográficos, científicos y familiares

y/o información que normalmente somos incapaces de recordar cuándo y dónde fue adquirida. Se ha asumido que la memoria semántica depende de áreas específicas del lóbulo temporal.

Por otro lado, la memoria procedimental está compuesta por varios subsistemas, que difieren en el contenido y en las habilidades que se aprenden. Este aprendizaje puede categorizarse como perceptual, motor, o de conductas que requieren del aprendizaje de reglas. Además de los sistemas de aprendizaje, los condicionamientos clásico y operante son formas de aprendizaje que forman parte de la memoria procedimental. Aunque las diferentes formas de aprendizaje se apoyan en diferentes estructuras neurales, tienen en común la acumulación gradual de la experiencia (Schacter, Chiu, y Ochsner, 1993). El sistema de representación perceptiva se refiere a una categoría de subcomponentes relacionados en el procesamiento de propiedades estructurales de las palabras o de los objetos, no en cambio de su significado o de sus características asociadas. Esto es comúnmente observado por el efecto de *priming*, en el que se utilizan tareas de completar fragmentos de palabras en las que son más rápidamente aquellas que han sido previamente experimentadas en comparación con las que aparecen por primera vez. Las imágenes obtenidas del cerebro sugieren que el *priming* perceptivo está asociado a regiones corticales posteriores que pueden operar en el procesamiento de información previo al acceso del significado y la activación de regiones hipocampales y otras regiones corticales relacionadas con el recuerdo consciente (Schacter, 1997). Finalmente, el aprendizaje procedimental es definido como la capacidad de adquisición de habilidades motoras o rutinas cognitivas a través de la exposición regular a procedimientos con reglas invariantes. La adquisición es implícita y la ejecución memorística estaría reflejada por una progresiva reducción del intervalo

de respuesta o de la tasa de error a lo largo de la exposición repetida. Al parecer, el neocórtex y específicamente el núcleo caudado juegan un papel en el sustrato anatómico del aprendizaje procedimental (Dujardin y Laurent, 2003).

4.6.1.2. El deterioro de la memoria específico en la enfermedad de Parkinson.

Como anteriormente ha sido apuntado, el deterioro de la memoria es una de las características principales dentro de las alteraciones cognitivas con las que puede cursar la EP. Sin embargo, no todos los componentes de la memoria están afectados, ni los que presentan alteraciones lo están al mismo nivel o forma.

Los pacientes con EP muestran principalmente alteraciones en la MT, memoria episódica y aprendizaje procedimental (Dujardin y Laurent, 2003). Aspectos como la memoria de reconocimiento serán tratados en un apartado específico al considerarse un tema de especial relevancia en el estudio de la memoria en la EP. En relación con esto último, no existen tantos resultados concluyentes a causa del menor número de estudios realizados y los hallazgos contradictorios obtenidos a partir de estos. En el presente apartado serán tratados principalmente los hallazgos sobre la memoria explícita o declarativa, dejando para la finalización un breve apunte sobre la memoria implícita.

Existe una certera evidencia en torno a los déficits existentes en el recuerdo y/o en la evocación entre los pacientes diagnosticados de EP-ND. Estos déficits afectan tanto a la memoria verbal como a la no verbal, con independencia de la medicación antiparkinsoniana (Brown y Marsden, 1990; Cooper, Sagar, y Sullivan, 1993).

Como hemos recordado en el apartado anterior, es importante tomar en consideración que existen varios subsistemas de memoria que operan diferenciadamente según el propósito, el tipo de información que procesan y el sustrato neuroanatómico que la sustentan. Los hallazgos tradicionalmente han establecido como conclusión general que la capacidad para codificar, almacenar y consolidar la nueva información está preservada en los pacientes con EP, hecho observable en la relativa adecuada ejecución en tareas como el recuerdo con claves o en tareas de reconocimiento (Emre et al., 2007; Amick et al., 2006). Este último aspecto es un tanto contradictorio a la luz de los hallazgos más recientes que será tratado en mayor profundidad en el siguiente apartado.

Por lo tanto, a grosso modo, el principal déficit de memoria en los pacientes con EP-ND se ha situado en las dificultades de recuperación. Esta alteración ha sido observada cuando los pacientes deben recordar el material en pruebas de recuerdo libre bajo sus propias estrategias, sin que se les faciliten estrategias de recuperación. Y es que de la misma manera en que se han descrito déficits de memoria declarativa o explícita en aspectos que requieren mayormente la participación de las funciones ejecutivas, como el aprendizaje y el recuerdo libre demorado o en dominios como la memoria de trabajo (Amick, Grace, y Chou, 2006; Kensinger, Shearer, Locascio, Growdon y Corkin, 2003), esta alteración probablemente refleje una disfunción ejecutiva que participa en el rendimiento, relacionado con la interrupción del circuito nigro-estriato-talamo-cortical que interconecta el estriado con el córtex prefrontal dorsolateral (Parent y Hazrati, 1995). Sin embargo, y en alusión al papel de los diferentes neurotransmisores, la ausencia de efectos beneficiosos del tratamiento dopaminérgico

arroja dudas sobre el papel de la transmisión dopaminérgica. Así pues, la implicación de otros sistemas de neurotransmisores en la capacidad mnemónica parece plausible.

Se ha argumentado que con el material verbal frecuentemente utilizado para evaluar las estrategias de recuperación, las palabras se vinculan directamente con un índice semántico que ya existe con anterioridad al aprendizaje de la lista de palabras. Por ejemplo, en el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC; Benedet y Alexandre, 1998) versión española del California Verbal Learning Test (CVLT; Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 1987), el vínculo asociativo entre mandarinas y fruta o entre taladradora y herramienta ya existe previamente en la persona objeto de evaluación antes de realizar el aprendizaje de la lista de palabras. Esto conlleva que cuando existen vínculos asociativos previos al aprendizaje, la codificación y las estrategias de recuperación se hacen algo más automáticas y requieren de menor atención. Por el contrario, para la evaluación de la memoria visual o visoespacial, el aprendizaje del material visoespacial no conlleva consigo ningún vínculo preexistente asociativo con la localización que pueda servir como posterior estrategia de recuperación, haciéndose así necesaria un mayor control atencional y ejecutivo mayor (Dujardin y Laurent, 2003). Pillon et al., (1998) pusieron a prueba esta hipótesis obteniendo como resultado el deterioro de los pacientes con EP en ambas tareas. Los autores sugirieron que la alteración de los circuitos frontoestriatales fueron responsables de tales deterioros.

Por otro lado, la propuesta de que los déficits en la memoria de los pacientes diagnosticados de EP están directamente relacionados con cambios asociados a la disfunción frontal, también ha sido puesta en duda como consecuencia de resultados poco concluyentes. Stefanova, Kostic, Ziropadja, Ocic, y Markovic (2001) asumieron

que parte de los problemas de memoria que presentaron los pacientes eran secundarios a una disfunción en el sistema frontal evaluado mediante un riguroso protocolo de evaluación en funciones ejecutivas. Sin embargo, cuando las pruebas de ejecución frontal fueron covariadas, el recuerdo libre demorado en los pacientes seguía siendo significativamente más pobre que el de los sujetos control. Además, hallazgos como el análisis de los efectos de posición serial del aprendizaje de una lista de palabras no se correspondía con el patrón de ejecución de los pacientes con lesiones frontales y deterioro ejecutivo (Eslinger y Grattan, 1994; Stuss et al., 1994). Además, existen estudios en los que al igual que en un primer momento el recuerdo libre a largo plazo se vió deteriorado, el recuerdo a largo plazo con claves tampoco obtuvo una ejecución equivalente a la del grupo normativo. Esto sugiere que los déficits en la memoria no eran unicamente debidos a problemas en la recuperación (Higginson, Wheelock, Carroll, y Sigvardt, 2005). En el mismo sentido, un deterioro en la incapacidad de generar estrategias propias para el recuerdo podía ser explicada por una leve disfunción ejecutiva, por el contrario, las claves externas facilitadas tampoco ayudaron en el aumento del rendimiento de la memoria semántica (Portin, Laatu, Revonsuo y Rinne, 2000). Los resultados obtenidos mediante el estudio de la memoria de reconocimiento también aportan evidencias en este sentido.

Estos novedosos resultados también pueden suponer un desafío a la asunción mantenida durante largo tiempo sobre el patrón exclusivamente subcortical de deterioro cognitivo de la EP. En este sentido, se han clasificado tres posibles perfiles mnésicos distintos: un patrón cognitivo sin deterioro alguno de memoria, un perfil de deterioro centrado únicamente en la recuperación y un último tipo caracterizado por una

deficiente codificación de la información (Filoteo et al., 1997; Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda y Stern, 2004).

En lo referente a los hallazgos acerca de los déficits en la memoria implícita, el aprendizaje procedimental ha sido el subsistema de memoria implícita más estudiado (Cohen y Squire, 1980). El paradigma de la tarea de tiempo de reacción seriado (*serial reaction time task*) ha sido el más frecuentemente utilizado para su evaluación (Dujardin y Laurent, 2003; Muslimovic, Post, Speelman y Schmand, 2007; Smith y McDowall, 2004). Los hallazgos contradictorios encontrados en esta área de estudio de la memoria pueden ser explicados en parte por los diferentes tipos de muestras utilizados en referencia a la gravedad de la enfermedad, ya que la ejecución de tareas como la tarea de tiempo de reacción seriado parece estar estrechamente relacionada con la incapacidad o el deterioro clínico (Doyon et al., 1997). Entre los estudios más alentadores, se ha mostrado como los pacientes eran tan capaces como los sujetos control de aprender la secuencia de una regla. Por el contrario, los déficits aparecían cuando no recibían ningún feedback concerniente a los errores cometidos (Dominey, Ventre-Dominey, Broussolle, y Jeannerod, 1997). En un reciente estudio, ninguno de los dominios cognitivos valorados se asociaron con el deterioro del aprendizaje procedimental de una amplia muestra de pacientes. En este sentido, se hallaron déficits cognitivos como en la atención y la velocidad psicomotora, las funciones ejecutivas, la memoria declarativa y en la capacidad visoespacial, pero ninguno de ellos pudo ser utilizado para explicar el deterioro observado en el aprendizaje procedimental. Además, entre los pacientes recién diagnosticados no medicados, a pesar de que presentaron déficits en tareas de planificación o en ciertos aspectos de la atención, mostraron una normal ejecución en la tarea de aprendizaje procedimental, aportando mayor evidencia

de la independencia existente entre el aprendizaje de secuencias motoras y las funciones ejecutivas (Muslimovic et al., 2007).

Como conclusión, podría afirmarse que los diferentes patrones de rendimiento mnésico hallados por los diferentes estudios realizados con pacientes sin demencia diagnosticados de EP parecen relacionarse con una gran variedad de perfiles.

4.6.1.3. Déficits en la memoria de reconocimiento en la enfermedad de Parkinson.

No han sido pocos los estudios que han hablado de un único deterioro en el recuerdo libre frente a una memoria de reconocimiento (MR) intacta en pacientes con EP-ND (Dujardin, Defebvre, Grunberg, Becquet, y Destee, 2001 ; Emre, 2003; Ivory, Knight, Longmore, y Caradoc-Davies, 1999; Shibuya, Tachibana, Kawabata, & Sugita, 2001; Vingerhoets, Vermeule, y Santens, 2005). A pesar de ello, entre los más recientes hallazgos se destaca un déficit en la MR, incluso de magnitud similar a la del recuerdo libre (Blanchet et al., 2000; Davidson, Anaki, Saint-Cyr, Chow y Moscovitch, 2006; Edelstyn, Mayes, Condon, Tunnicliffe, y Ellis, 2007; Higginson et al., 2005; Whittington, Podd y Kan, 2000; Whittington, Podd, y Stewart-Williams, 2006).

La clásica asunción de que los déficits en la MR están ausentes en pacientes con EP-ND, y la no existencia de problemas para codificar nueva información, es contradicha por los actuales hallazgos en esta área de estudio (Whittington et al., 2000). En el mismo sentido, Whittington et al., (2006) hallaron un evidente deterioro del reconocimiento en los participantes con EP-ND. A pesar de ello, informaron de la ausencia de déficits de reconocimiento entre los pacientes en estadios más prematuros

de la enfermedad en el nivel más sencillo de la evaluación. Los autores mencionados hacen hincapié en la importancia de la adecuación del nivel de dificultad de las tareas de evaluación para hallar diferencias con el grupo contraste y resaltan la importancia del aumento de los déficits en consonancia con la gravedad de la enfermedad.

Los hallazgos sobre el deterioro de la MR y del recuerdo con claves sugieren que los déficits de memoria entre los pacientes con EP-ND no se limitan únicamente a problemas en la recuperación de la información. Además, el estilo de respuesta de los pacientes en la tarea de reconocimiento también podría sugerir la presencia de disfunción ejecutiva asociada a esta como consecuencia de la obtención de un elevado número de falsos positivos y de baja capacidad de discriminación (Higginson et al., 2005) tan asociados a la disfunción prefrontal (Swick y Knight, 1999; Windmann, Urbach, y Kutas, 2002).

En este sentido, los estudios realizados en torno a la memoria de reconocimiento de fuente (traducido del inglés *source recognition memory*) con pacientes con lesiones frontales (Baldo, Delis, Kramer y Shimamura, 2002; Duarte, Ranganath y Knight, 2005), en la que los sujetos deben determinar si los ítems estudiados pertenecen a una fuente o contexto específico, tal como a la lista 1 o 2, (Johnson, Hashtroudi y Lindsay, 1993), ha puesto en evidencia la relación existente entre este tipo de deterioro y la disfunción asociada a áreas prefrontales. Por otro lado, el bajo rendimiento encontrado en pruebas que evalúan la memoria de reconocimiento *novel* (tomado del inglés *novel recognition memory*) entre los pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer, en las que a los sujetos evaluados se les pide que diferencien las palabras objeto de estudio de los nuevos ítems distractores que no fueron presentados en previos ensayos,

muestran un deterioro en la capacidad para codificar/almacenar la información previamente suministrada, así como su relación con el daño de estructuras temporales mediales (Delis et al., 1991; Fine et al., 2008). Así pues, los presentes paradigmas teóricos sobre la MR aún no comprobados en los pacientes con EP-ND, podrían aportar una mayor evidencia en torno a los procesos mnésicos afectados en la EP, como la codificación versus recuperación, relacionados a su vez con el clásico deterioro cortical versus subcortical, así como su relación con la disfunción ejecutiva.

De esta manera, el presente planteamiento teórico para la EP, podría tener su correlato neuroanatómico. De hecho, la reducción de la actividad dopaminérgica en el núcleo caudado encontrada y la atrofia hallada en el hipocampo, estrechamente relacionada con el deterioro en memoria verbal, visual y MR en los pacientes con EP-ND, así como la atrofia hallada en los lóbulos prefrontales (Camicioli et al., 2003; Jokinen et al., 2009), podrían apoyar la presente hipótesis. Asimismo, el sistema frontoestriatal está relacionado con tareas cognitivas tales como el planeamiento o el aprendizaje de tareas relacionadas con el aprendizaje gradual de respuestas a través del ensayo y error (Dagher, Owen, Boecker y Brooks, 2001). Además, existen hallazgos que indican que regiones transentorrinales, entorrinales e hipocampales podrían estar significativamente deterioradas en la EP (Braak y Braak, 2000), así como en la ocurrencia relativamente temprana de lesiones en el mesocortex temporal anteromedial (Braak et al., 2003).

Si los déficit mnésicos no fuesen enteramente explicados por la disfunción ejecutiva que padecen los pacientes diagnosticados de EP sin demencia, así como del posible deterioro de la memoria de reconocimiento *novel*, estos podrían relacionarse con

un deterioro específico en la codificación y almacenamiento de la información en los que el lóbulo temporal medial y el sistema hipocampal podrían estar implicados, descartando la única implicación del deterioro ejecutivo en los problemas de memoria en la EP.

4.6.1.4. Déficits en la memoria prospectiva en la enfermedad de Parkinson.

La memoria prospectiva (MP) implica el recuerdo de realizar una acción en el futuro, como por ejemplo recordar el tener que realizar una llamada telefónica o tomar la medicación en un momento del día determinado (Einstein y McDaniel, 1990). La MP puede considerarse como un componente mnésico esencial en la consecución de las actividades instrumentales de la vida diaria (Einstein, Holland, McDaniel y Guynn, 1992). Además, no debe de pasarse por alto la implicación en la MP del conocimiento declarativo del “qué” se debe recordar, esto es, el componente retrospectivo de la memoria, y la capacidad de planificación propia del funcionamiento ejecutivo (Kliegel, Martin, McDaniel y Einstein, 2002; Marsh y Hicks, 1998). De esta manera, la MP contiene un componente retrospectivo y uno prospectivo (Einstein y McDaniel).

Las investigaciones realizadas en torno a la MP han diferenciado tres tipos de tareas en base a la señal que indica el momento apropiado para iniciar la acción planeada: a) las tareas basadas en un acontecimiento como señal (*event-based prospective memory tasks*) como por ejemplo recordar dar un recado a un compañero cuando te encuentras con él; b) las tareas basadas en una actividad (*activity-based tasks*), como por ejemplo recordar la toma de la medicación después de la cenar; c) por último, tareas basadas en tiempo específico (*time-based tasks*), en las que hay que

recordar la realización de una acción en un momento determinado como, por ejemplo, recordar el acudir a una cita a las cinco en punto de la tarde.

Por otro lado, no debe olvidarse que desde una perspectiva conceptual, la MP comprende cuatro fases diferentes: la formación de una intención, el almacenamiento de tal intención, la intención de iniciación y la intención de ejecutarlo (Kliegel et al., 2002).

Respecto a los hallazgos sobre los déficits en MP en la EP-ND, por un lado se ha apoyado la idea de que los pacientes muestran un deterioro en MP cuando la tarea está señalada por un acontecimiento, atribuyendo este déficit a una disfunción en el control de los procesos ejecutivos que son necesarios para la autoiniciación de la recuperación de intenciones retardadas (Katai, Maruyama, Hashimoto e Ikeda, 2003). Por otro lado, Kliegel, Phillips, Lemke y Kopp (2005) encontraron que los pacientes mostraron dificultades en la fase de la formación de la intención, desarrollando intenciones menos elaboradas, además de cometer un mayor número de errores en la iniciación de intenciones más complejas en respuesta al componente prospectivo. En consecuencia, atribuyeron que los pacientes con EP parecían sufrir de un déficit en la memoria prospectiva como consecuencia de un deterioro en el componente de la formación de intenciones. Sin embargo, una reciente investigación trató de poner a prueba la hipótesis de que si se ponía un mayor énfasis en la fase de la formación de la intención, esta podría mejorar el rendimiento en las tareas de MP basadas en un acontecimiento como señal (Altgassen, Zollig, Kopp, Mackinlay y Kliegel, 2007). En tal sentido, los resultados mostraron que los pacientes con EP-ND pudieron rendir tan bien como las personas neurológicamente sanas en el recuerdo prospectivo basado en un

acontecimiento como señal cuando se enfatiza externamente la importancia de ejecutar intenciones previamente formadas.

4.6.2. Función ejecutiva/frontal.

La EP ha sido a menudo asociada con la disfunción ejecutiva y ésta, como factor explicativo o predictor de otros dominios cognitivos deteriorados (Gilbert, Belleville, Bherer, Chouinard, 2005; Imamura, Wada-Isoe, Kitayama, Nakashima, 2008; Muslimovic et al., 2005; Weintraub et al., 2005).

Las funciones ejecutivas se definen como un conjunto de habilidades cognitivas que permiten la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes y programas, el inicio de las actividades y de operaciones mentales, la autorregulación y la monitorización de tareas, la selección precisa de comportamientos y conductas y la flexibilidad en el trabajo cognitivo y su organización en el tiempo y el espacio (Denckla, 1996).

Entre los déficits que han sido relacionados con la disfunción prefrontal en la EP se encuentran la planificación deficiente, la perseveración, una baja resolución de problemas, dificultad para generar nuevas ideas, deterioro de la MT, baja velocidad en el procesamiento de la información, entendida ésta en este caso como función específicamente frontal o déficits en el control del discurso (Grossman et al., 2002; McNamara, Durso y Brown, 2003; McNamara, Obler, Au, Durso y Albert; 1992; Taylor y Saint-Cyr, 1995).

Los circuitos frontoestriatales se encuentran agrupados dentro de los circuitos motoricos, esto es, el circuito motor y el oculomotor, y por otro lado los circuitos no motóricos (Alexander, DeLong y Strick, 1986). El segundo tiene su origen en (a) el córtex dorsolateral prefrontal (CDLPF), (b) el córtex cingulado anterior (CCA) y (c) el córtex orbitofrontal (COF).

Se han asociado diferentes funciones cognitivas y del comportamiento a estas diferentes áreas corticales. El CDLPF se encarga de tareas tales como la resolución de problemas complejos, activación de la memoria remota, el cambio de *set*, estrategias de organización y de la MT. Por otro lado, el CCA se asocia con el inicio de la respuesta, la inhibición y/o la intención. Y por último, el COF se relaciona con las funciones que requieren el control frontal del sistema límbico, tales como la inhibición, la toma de decisiones, el control de impulsos, la perseveración el humor y la personalidad. (Owen, 2004; Zgaljardi, Borod, Foldi y Mattis, 2003; Zgaljardic et al., 2006).

Al parecer, tal y como ha sido descrito, la alteración dopaminérgica puede llegar a tener un papel en la afectación de la corteza frontal y, por tanto, de las funciones que de ella se derivan directa o indirectamente, con mayor afectación de la corteza dorsolateral prefrontal, orbitaria inferior y cingulada anterior, destino de tres de los circuitos que trascurren a través de los ganglios basales, a saber: el circuito cognitivo, el límbico y el relacionado a conductas autonómicas (Obeso et al., 2000).

En consonancia con este esquema, los pacientes con EP-ND muestran un deterioro en tareas de toma de decisiones con reglas explícitas. Además, estos déficits parecen estar estrechamente relacionados con otras funciones ejecutivas y el

procesamiento del feedback emocional, no correlacionando con ninguna otra función neuropsicológica o el estatus cognitivo general. Basado en los diferentes hallazgos, el deterioro de la toma de decisiones podría ser el resultado de los déficits existentes en estos dos dominios mencionados basados en la alteración de las conexiones fronto-estriatales que conectan los ganglios basales con las proyecciones límbicas y orbitofrontales corticales así como con el CDLPF (Brand et al., 2004). Al parecer, los pacientes muestran una menor activación del COF y una desactivación talámica en comparación con los sujetos controles, sugiriendo que el bucle límbico que conecta el COF y el giro anterior cingulado al área ventral del estriado, el núcleo acumbens que también está conectado con la sustancia negra y el pallidum ventral, parece disfuncional (Thiel et al., 2003).

Los más recientes estudios realizados en torno a esta área, tienden a sugerir que en los pacientes con EP-ND el rendimiento en tareas categorizadas por funciones propias del CDLPF y CCA parecen estar más afectadas que las medidas que son categorizadas por la función del COF. En el mismo sentido, tomando aisladamente el rendimiento de los pacientes, parece que los índices de deterioro más acusados ocurren en tareas clasificadas por la función del CDLPF. Además, la ejecución en los índices dependientes del CDLPF parece ser el único factor que es capaz de discriminar entre individuos con EP de los que conforman el grupo contraste (Zgaljardi et al., 2006).

Como evidencia de estos resultados, uno de los estudios pioneros en esta área, en el que se planteó la propia desconexión de la vías frontales como responsable de los trastornos cognitivos, fue el realizado por Taylor, Saint-Cyr y Lang (1986). En este

estudio se administró el Wisconsin Card Sorting Test (WCST), evidenciando diferencias significativas en el número de respuestas perseverativas, así como un mayor número de errores para poder llegar a la primera categoría, que implica así una menor capacidad para elaborar un plan de acción ante una tarea (Ostrosky-Solis 2000). Hoy en día en base a recientes hallazgos en la exploración neuropsicológica, son los déficits en las funciones ejecutivas los déficits más destacados entre los pacientes recién diagnosticados (Muslimovic et al., 2005).

La fluidez verbal ha sido ampliamente estudiada dentro del dominio ejecutivo en la EP y más específicamente la fluencia verbal semántica y fonológica, presentando ambas un deterioro moderado. A pesar de ello, parece existir un mayor deterioro en la fluidez semántica en comparación con la fonológica según el meta-análisis realizado por Henry y Crawford (2004). La interpretación elaborada para estos resultados señala que el deterioro de la fluidez semántica puede relacionarse con déficits en la recuperación antes que de un deterioro del almacén semántico, planteándose que la recuperación del material semántico depende de mecanismos de recuperación adicionales independientes de los requeridos en la recuperación fonológica. Además se ha sugerido la posibilidad de que la fluidez verbal semántica esté relacionada con la propia memoria semántica.

Entre otras pruebas e instrumentos utilizados para la evaluación de las funciones ejecutivas encontramos los subtest de la Semejanzas del Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), el Stroop test, las Matrices Progresivas de Raven (RPM) o el ya mencionado WCST. Medidas todas ellas alteradas en población con EP-ND y relacionadas, en parte, con un posterior desarrollo de demencia o un deterioro más

temprano que el que se da en otros dominios (Cronin-Golomb y Braun, 1997; Mahieux et al., 1998; Muslimovic et al., 2005).

4.6.3. Función viso-perceptual.

4.6.3.1. Los sistemas viso-perceptuales y la enfermedad de Parkinson.

La función viso-perceptual es un amplio concepto que engloba la función espacial; la percepción, la estimación y la orientación, la función visual; la construcción, la organización y el reconocimiento, así como la estimación y discriminación del color (Lee y Cheung, 2005).

Los déficits visoespaciales pueden ser el resultado de: un deterioro en la habilidad para apreciar la posición relativa de un estímulo u objetos en el espacio, dificultad en la integración de objetos dentro de un espacio físico determinado o de la dificultad en la ejecución de operaciones mentales relacionadas con conceptos espaciales (Dubois, Boller, Pillon y Agid, 1991).

El sistema visual en el córtex y en las áreas extra-estriadas está organizado y definido mediante dos vías funcionalmente especializadas (León y Fernández-Guinea, 2005; Mishkin, Ungerleider y Macko, 1983). Una vía es conocida como el flujo de procesamiento dorsal y se dirige principalmente a la corteza parietal posterior. Esta vía es de una importancia crítica para el procesamiento espacial y, por ello, a menudo se la llama *la vía del dónde*. La segunda vía es conocida como el flujo de procesamiento ventral y se dirige principalmente a áreas inferiores del lóbulo temporal. Esta otra vía es

crucial para la identificación de objetos y por ello también se la llama *la vía del qué* (Ungerleider, 1995; Ungerleider y Haxby, 1994). Por otro lado, estudios de la última década del siglo XX han mostrado que los ganglios basales, las estructuras disfuncionales en la EP, están conectados con ambas vías del procesamiento visual, las mencionadas dorsal y ventral (Yeterian y Pandya, 1995). Se sugiere que las porciones dorsales del núcleo caudado y del putamen están relacionadas con la vía dorsal, mientras que sus porciones ventrales lo están con la vía ventral. Además, se piensa que la corteza estriada es un área de integración inicial entre la información de ambas vías y los procesos motores (Saint-Cyr, Ungerleider y Desimone, 1990; Webster, Bachevalier y Ungerleider, 1993; Yeterian y Pandya, 1995).

Existe cierta evidencia que sugiere que el deterioro visoespacial podría estar asociado con la disfunción de *la vía del dónde* (Rizzo, Anderson, Dawson y Nawrot, 2000; Ungerleider y Haxby, 1994) relacionado con el sistema dorsal de los lóbulos parietales, entre otros, que es sensible a la discriminación de las propiedades espaciales (Casey et al., 2000; Kosslyn y Koenig, 1992, p. 56-57). De acuerdo con esta hipótesis, Abe y colaboradores (2003) analizaron los cambios regionales en el flujo sanguíneo cerebral (regional Cerebral Blood Flow; rCBF) en pacientes con EP-ND utilizando tomografía computerizada por emisión de fotón simple (SPECT). Una significativa correlación positiva fue hallada entre la medida visoespacial y el rCBF en el área occipital dorsolateral derecha y el área parietal posterior. Además, a pesar de que se ha informado de la existencia de diferencias significativas mediante el estudio con resonancia magnética funcional (RMf) entre hombres y mujeres durante la realización del Benton Judgment of Line Orientation test (JLO; Benton et al., 1978), los resultados procedentes de diferentes estudios apoyan el crucial papel de regiones parietales

derechas en el procesamiento visoespacial (Gur et al., 2000; Hamsher, Capruso y Benton, 1992; Ng et al., 2000). Estos hallazgos pueden relacionarse con los clásicos estudios realizados con primates y pacientes con lesiones en los ganglios basales que han proporcionado cierta evidencia de la implicación de los ganglios basales en la función visoespacial. De este modo, la cabeza del núcleo caudado (Levy, Friedman, Davachi y Goldman-Rakic, 1997) y lesiones derechas del *corpus striatum* (Harris, Harris y Caine, 2002) han sido sugeridas como componentes críticos del procesamiento superior visoespacial relacionado con CDLPF (Cronin-Golomb y Braun, 1997; Levy et al., Pochon et al., 2001).

4.6.3.2. El deterioro visoespacial específico en la enfermedad de Parkinson.

A nivel clínico, el deterioro de las funciones visoespaciales pueden pasar inadvertidas por las personas con EP (Sandyk, 1995). Sin embargo, los pacientes suelen informar de dificultades en la estimación de relaciones espaciales y problemas tales como golpearse contra los marcos de las puertas, así como frecuentes caídas, dificultad en la deambulación, en la conducción de un vehículo o en el vestirse (Davidsdottir, Cronin-Golomb y Lee, 2005; Lee, Harris y Calvert, 1998; Sandyk, 1995). Además, la disfunción visoespacial contribuye a la discapacidad parkinsoniana a través de su influencia en la cognición y en la locomoción, pudiendo afectar en las actividades básicas de la vida diaria (Maeshima, Itakura, Nakagawa, Nakai y Komai, 1997; Uc et al., 2005).

Los déficits visoespaciales están entre los déficits más frecuentes hallados en las valoraciones neuropsicológicas entre las personas diagnosticadas de EP estando

presente en un 90% de los casos (Sandyk, 1995). Una revisión de la literatura revela que el deterioro visoespacial en la EP se caracteriza por dificultades en la extracción de información de materiales ensamblados, dificultad en el reconocimiento de caras y dificultades en el subsistema de almacenamiento de la memoria visoespacial. Por el contrario, otros estudios no muestran un deterioro visoespacial evidente y afirman que los déficits podrían ser consecuencia de otros factores patológicos (Lazaruk, 1994).

Mediante un pequeño repaso histórico puede observarse que a pesar del escaso conocimiento en la década de 1980 a 1990, Boller y colaboradores (1984) ya informaron de un significativo deterioro en tareas visoespaciales con mínimo requerimiento motor en 30 pacientes en comparación con un grupo contraste apareado. En 1989, Bradley, Welch, y Dick afirmaron que el subsistema visoespacial de la memoria de trabajo estaba deteriorado no por una reducción en la capacidad del subsistema, sino por la dificultad en la utilización de dicha información almacenada en él para ejecutar complejas tareas visoespaciales. El hecho de que la edad y la duración de los síntomas pudiesen tener un efecto diferencial sobre los deterioros visoespaciales fue informado por Raskin, Borod, Wasserstein y Bodis-Wollner (1990). Pocos estudios como los de della Sala, di Lorenzo, Giordano y Spinnler (1986), afirmaron que los deterioros visoespaciales no estaban relacionados con déficits mentales espaciales en pacientes con EP, apoyando la idea de que únicamente se obtenían deterioros significativos en tareas motoras, pero no en precisión espacial.

Es en la década de los noventa cuando se comienza a relacionar el deterioro visoespacial como consecuencia de un deterioro ejecutivo frontal y no como un déficit primario visoespacial (Ogden, Growdon, and Corkin, 1990).

Las alteraciones visoespaciales en los pacientes con EP han sido ampliamente relacionadas con desordenes tales como el planeamiento de secuencias, atención o procesos mnésicos (Ruiz-Sánchez de León y Fernández-Guinea, 2005). Por otro lado, no han sido pocos los estudios que han atribuido la pobre ejecución en tareas visoespaciales a una ralentización en el procesamiento de la información, a la disfunción ejecutiva y/o los deterioros físico motores antes que a un genuino déficit visoespacial de la propia enfermedad (Dubois y Pillon, 1997; Muslimovic et al., 2005; Ogden et al., 1990).

En el mismo sentido que los estudios citados, se ha planteado que el deterioro en la memoria de trabajo, la atención y/o las funciones ejecutivas, tales como el planeamiento y uso de estrategias en una tarea, son los principales agentes responsables de los déficits visoespaciales observados en la EP (Amick, 2003; Kemps, Szmalec, Vandierendonck, y Crevits, 2005; Levin et al., 1991; Rilling, 2003). Por lo tanto, hoy en día la controversia se sitúa en que los desordenes visoespaciales no son secundarios a un deterioro cognitivo de tipo frontal (Alegret, Vendrell, Junque, Valldeoriola, y Tolosa, 2001; Bruna, Roig, Junqué, Vendrell y Grau-Veciana, 2000; Janvin et al., 2003; Ruiz-Sanchez de Leon et al., 2005; Uc et al., 2005; Waterfall y Crowe, 1995), apoyando la hipótesis de la existencia de un deterioro visoespacial genuino y propio de la EP, en contra de los estudios anteriormente citados.

4.6.3.3. La evaluación neuropsicológica del deterioro visoespacial en la enfermedad de Parkinson.

En referencia a lo expuesto anteriormente, el hecho de que la alteración en las habilidades visoespaciales dependa de tantas estructuras y capacidades cognitivas, dificulta establecer con exactitud la genuinidad y la patogénesis de este dominio cognitivo en la EP. Así pues, es en este punto donde la evaluación neuropsicológica juega un papel especialmente relevante.

En primer lugar, debido a la heterogeneidad conceptual y metodológica con que es entendida la capacidad visoespacial, el conjunto de instrumentos y tareas utilizadas también ha sido muy diverso. Una muestra de ello son las siguientes pruebas que han sido utilizadas para valorar la habilidad visoespacial en la EP: Behavioural Inattention Test (Lee, Harris, Atkinson y Fowler, 2001), the Rey-Osterrieth Complex Figure (Freeman, 1999; Noe-Sebastian et al., 1996), una tarea de copia de Cubos y el Rompecabezas de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos Revisada (Maeshima et al., 1997), Bicycle Drawing Test (Sandyk, 1996), Clock Drawing Test (Sandyk, 1995), un test sobre juicio de trayectorias (Richards, Cote y Stern, 1993), Cubos de la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos Revisada (Bruna et al., 2000; Maeshima et al., 1997), the Benton Line Orientation test (Bruna et al., 2000; Richards et al., 1993), The Face Recognition Test (Bruna et al., 2000), o el Visual Object and Space Perception Battery (Bak, Caine, Hearn, and Hodges, 2006).

Como ha podido observarse, la valoración del campo visoespacial en la EP ha implicado la utilización de pruebas de reconocimiento visual en las que se estiman

orientaciones angulares o el reconocimiento de caras, de inatención visual o pruebas de visuoconstrucción en las que se debe realizar la copia o la evocación libre de un dibujo, así como la utilización de tareas de ensamblaje (Lezak, 2004, p. 231). Por otro lado, centrándonos en la actividad visoespacial, esta combina componentes perceptivos, motores e inevitablemente espaciales que hacen difícil la interpretación clínica de los resultados obtenidos, aunque son estas tareas que requieren de capacidades visoespaciales y constructivas para su adecuado desempeño, las que han destacado como predictoras de la disfunción cognitiva en la EP (Williams-Gray et al., 2007). Por lo tanto, además de los circuitos frontoestriatales, también deterioros corticales más posteriores, como los propios de funciones parietales juegan un papel importante en el deterioro neuropsicológico en la EP (Makuuchi, Kaminaga y Sugishita, 2003; Williams-Gray et al., 2007).

Como conclusión, a pesar de la existencia de estudios neuropsicológicos que apoyan la existencia genuina de este déficit, los resultados no son enteramente concluyentes como resultado de los diferentes dominios cognitivos requeridos por los instrumentos de evaluación neuropsicológicos que son utilizados para valorarla.

De acuerdo con esta aproximación, cada deterioro, por lo tanto, podría conducir a una pobre ejecución en tareas visoespaciales como resultado de un pobre control de interacciones entre la capacidad visoespacial y otros deterioros cognitivos de los que pueden estar afectados los pacientes con EP-ND. Por ejemplo, hoy en día no es conocido si el deterioro en atención sostenida y selectiva (Bruck, Kurki, Kaasinen, Vahlberg y Rinne, 2004; Uc et al., 2006; Wright, Burns, Geffen y Geffen, 1990), la ralentización en el procesamiento de la información (Berry, Nicolson, Foster, Behrmann

y Sagar, 1999; Grossman et al., 2002; Sawamoto et al., 2007), la flexibilidad cognitiva para suprimir una respuesta habitual en favor de una novedosa (Zgaljardic et al., 2006) o la disfunción en inteligencia fluida (Basic et al., 2004), todas ellas funciones cognitivas alteradas en la EP-ND, podrían ser alteraciones cognitivas con un impacto sobre la función visoespacial en estos pacientes.

En relación con la presente hipótesis, Alegret et al. (2001) analizaron el tipo de errores individuales en la ejecución del JLO previamente aplicada por Finton, Lucas, Graff-Radford y Uitti (1998) en pacientes con probable EA y pacientes con EP siguiendo la metodología descrita por Ska, Poissant y Joannette (1990). El análisis cualitativo en ambos estudios encontró una ejecución específica y un tipo de error más severo en los pacientes con EP comparado con los realizados por los controles sanos. Sin embargo, no fue comprobado si este tipo de error específico y más severo obtenido a partir del análisis cualitativo, fue debido a alguna de las diferentes áreas cognitivas típicamente alteradas, como ha sido anteriormente mencionado.

4.6.3.4. El papel de los principales marcadores de envejecimiento cognitivo en la capacidad visoespacial en la enfermedad de Parkinson: la inteligencia fluida y cristalizada, la velocidad de procesamiento de la información y el funcionamiento ejecutivo.

Los recientes hallazgos en el envejecimiento cognitivo han puesto de relieve el papel central que juega el descenso en la velocidad de procesamiento de la información sobre el resto de capacidades cognitivas como la memoria, la función espacial o en

pruebas que tienen como objetivo medir el factor *g* de inteligencia, factor estrechamente relacionado con la inteligencia fluida.

Por lo tanto, recordemos que según Cattell (1963), por inteligencia fluida se entiende la capacidad para resolver problemas novedosos y manipular símbolos abstractos con mínima dependencia de conocimientos adquiridos previamente. Y que por contraposición, la inteligencia cristalizada es el conocimiento y capacidad para resolver problemas rutinarios que cuenta con información adecuadamente aprendida y en la que el conocimiento es el eje central para la ejecución. En relación con este paradigma teórico, ha sido propuesto que los test de inteligencia fluida, por encima de las medidas de inteligencia cristalizada, proporcionan una medida más cercana del constructo comúnmente conocido como factor general de inteligencia o factor *g* de Spearman (Carroll, 1993), considerada como el factor que refleja la tendencia global de un individuo para realizar diferentes actividades intelectuales (Spearman, 1927). Se ha sugerido que la inteligencia fluida, más estrechamente relacionada con el factor *g*, podría ser dependiente de las funciones propias de los lóbulos frontales (Duncan, Burgess y Emslie, 1995). Así pues, la ejecución en tareas tradicionalmente frontales, como el WCST o la Torre de Londres (*Tower of London*, TOL; Shallice, 1982) ha sido correlacionada con medidas de inteligencia fluida (Isingrini y Vazou, 1997; Parkin y Java, 1999) y, en consonancia con estos hallazgos, se ha encontrado una elevada correlación ($r = .91$) entre tareas de razonamiento y de visualización espacial y el funcionamiento ejecutivo (Salthouse, Atkinson y Berish, 2003)

En este sentido, cuando se consideran las tareas visoperceptuales y el material visoespacial utilizados para valorar la capacidad visoespacial en patologías

neurodegenerativas asociada al envejecimiento (Koss et al., 1991), no debería de pasarse por alto el papel que puede estar jugando la capacidad para resolver problemas novedosos y su estrecha relación con el funcionamiento ejecutivo en la valoración de la misma. En relación con esta premisa, de Frias, Dixon y Strauss (2006) hallaron una estrecha asociación entre la pobre ejecución en el funcionamiento ejecutivo, la edad avanzada y una baja inteligencia fluida. Esto sugiere que tanto el funcionamiento ejecutivo como la inteligencia fluida pueden ser requeridas para el manejo de tareas novedosas, y que también pueden ser necesarias para la ejecución de tareas visoespaciales. De ahí que, en función de la patología neurodegenerativa que sufran los pacientes, estos puedan realizar de forma diferente la tarea. Esta ejecución puede estar influenciada por las diferentes afectaciones cognitivas con las que pueda cursar la patología o enfermedad.

Por otro lado, la velocidad de procesamiento ha sido propuesta como un indicador de cambio en factores espaciales y memorísticos, mientras que en sentido inverso, las capacidades espaciales y memorísticas no conducen a un cambio en el factor velocidad (Finkel, Reynolds, McArdle y Pedersen, 2007; Salthouse, 1996). De esta manera, la velocidad de procesamiento de la información, junto con la atención y la memoria de trabajo han sido propuestas como posiblemente las funciones más básicas del sistema cognitivo global (Salthouse, 1996). Así pues, visto el sistema cognitivo desde este marco, las diferencias en tareas visoespaciales también podrían ser atribuibles a la disfunción en sistemas más básicos como la atención o la velocidad de procesamiento de la información, funciones cognitivas afectadas entre los pacientes con EP-ND (Bruck, Kurki, Kaasinen, Vahlberg y Rinne, 2004; Lee, Grossman, Morris, Stern y Hurtig, 2003; Wright, Burns, Geffen y Geffen, 1990). Por lo tanto, este modelo

podría identificar el posible impacto de una serie de indicadores o factores responsables de los cambios en una función estrechamente relacionada con estos.

Desafortunadamente, queda aún por aclarar los inconsistentes hallazgos sobre la posible disfunción en la capacidad visoespacial en la EP-ND y en relación a esta, el papel de la inteligencia fluida y cristalizada, la atención selectiva y la velocidad de procesamiento.

4.6.3.5. La disfunción visoespacial y su relación con la gravedad y sintomatología parkinsoniana.

En relación a la importante implicación existente entre la gravedad de la enfermedad y el deterioro visoespacial, se ha afirmado que la presencia de demencia y una mayor duración de la enfermedad, contribuyen a un deterioro de las habilidades visoespaciales (Levin et al., 1991). A pesar de ello, esta relación es considerada algo más compleja ya que habilidades como el reconocimiento facial, el ensamblaje mental de objetos y la capacidad visoconstructiva manual decaían en función de la duración de la enfermedad y eran independientes de la presencia o no de demencia (Levin et al., 1991). Por el contrario, se ha informado tras la realización de un análisis factorial, de un factor de procesamiento visoespacial general que discrimina entre pacientes con EP con demencia y sin demencia (Mohr, Claus, and Browsers, 1997). Otros estudios han obtenido correlaciones negativas significativas entre el rendimiento en ciertas pruebas de deterioro visoespacial y la gravedad de la enfermedad, así como con otras variables demográficas tales como: la edad o los años de educación (Alegret et al., 2001; Bruna, Roig, Junqué, Vendrell y Grau-Veciana, 2000).

Respecto a la relación existente entre el deterioro visoespacial, la severidad y los diferentes estadios de la enfermedad, un estudio realizado por Noe-Sebastian, Martínez-Vila y Luquin (1999) halló una progresiva distorsión en la ejecución de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth a través de los diferentes estadios de la enfermedad. También han sido asociados déficits visoespaciales con significativos deterioros de las actividades de la vida diaria y de la función motora. En tal sentido, ha llegado a plantearse la posibilidad de encontrarnos ante un factor de riesgo para la disfunción motora y el deterioro de las actividades básicas de la vida diaria en la EP (Maeshima, Itakura, Nakagawa, Nakai y Komai, 1997).

A pesar de lo expuesto, existen estudios que no han obtenido correlaciones significativas entre la gravedad de los síntomas motores y el deterioro de la capacidad visoespacial. Cronin-Golomb y Braun (1997) no obtuvieron correlaciones significativas entre la severidad de los síntomas motores, valorada mediante la escala de Hoehn y Yahr, y las puntuaciones obtenidas en la prueba de Matrices progresivas de Raven (RCPM; Raven, 1965). Igualmente, el estudio realizado por Davidsdottir et al. (2005) con 81 pacientes sin demencia mostró problemas en tareas no motoras que dependían de habilidades visuales o visoespaciales.

En un reciente estudio también se ha afirmado que el progresivo declive en pacientes con EP que sufren de alucinaciones afecta principalmente a la memoria visual de caras y a las funciones visuoperceptivas-visoespaciales, concluyendo que los resultados apoyan un rápido deterioro de las complejas funciones visuales en los

pacientes que sufren de alucinaciones (Ramirez-Ruiz, Junqué, Martí, Valldeoriola, and Tolosa, 2007).

En relación con los signos motores, se han obtenido mayores correlaciones entre signos motores en el hemicuerpo izquierdo y el declive visoespacial, apoyando una predominancia del hemisferio derecho en la participación de tareas visoespaciales. Sin embargo, estos valores fueron bajos, sugiriendo así que los síntomas motores de la enfermedad no eran necesariamente indicadores válidos del deterioro visoespacial (Levin et al., 1991). En una dirección similar a la que apuntaron Levin et al., (1991), ha habido estudios que han informado de un déficit visoespacial en al EP que refleja problemas en algunos aspectos en la percepción del espacio extrapersonal (Lee et al., 1998). Más recientemente se han hallado datos fiables que apoyaron la presencia de negligencia en 9 pacientes con síntomas motores en el hemicuerpo izquierdo, contralateral al hemisferio no dominante (Lee, Harris, Atkinson y Fowler, 2001).

Es importante no pasar por alto que los protocolos de valoración de la capacidad visoespacial en la EP deberían tomar en consideración la relación existente entre el deterioro visoespacial y otras capacidades cognitivas, así como el intento de eliminar en la medida de lo posible el componente motórico para realizar la valoración.

Respecto a este último aspecto, es importante referirse a algunos estudios como el realizado por Maeshima et al. (1997), que no llevaron a cabo un control motórico en la realización de las pruebas. Dichos autores concluyeron tras utilizar una tarea de copia de un cubo y correlacionarla con la capacidad construccional, obtenida a partir de la ejecución en la prueba de Cubos e Historietas del WAIS-R, que la tarea de copia era una

herramienta útil para valorar el deterioro visoespacial en pacientes con EP. Por lo tanto, debería ser comprobado por futuras investigaciones la verdadera necesidad de eliminar cualquier componente motor en la evaluación del deterioro visoespacial por resultar una significativa variable contaminadora o si por el contrario, no tuviese incidencia significativa. Para ello, sería necesario establecer las correlaciones pertinentes entre herramientas que valorasen capacidades visoespaciales libres de componente motórico para su realización, independiente de la valoración visoconstructiva, y herramientas de evaluación que sí requiriesen de destreza motórica en una misma muestra de pacientes.

Como conclusión, los resultados obtenidos hasta la fecha subrayan la importancia de investigar los deterioros visoespaciales derivados de la EP y su relación con los signos y síntomas motores para poder así llegar a seleccionar posibles factores de riesgo clínicos que correlacionen con el deterioro visoespacial y ayudar a los pacientes a desarrollar estrategias compensatorias.

Al parecer, el deterioro del sistema motor no explica enteramente el deterioro visoespacial aunque su relación con la gravedad de la enfermedad y la aparición de demencia parece un resultado bastante extendido, a pesar de que hoy en día sigue siendo un área un tanto controvertida. En la misma dirección, se hace patente cómo las bases cerebrales de cada disfunción cognitiva no son siempre fácilmente reconocibles, provocando, además, que una inadecuada selección de tareas para la evaluación de la función cognitiva objeto de estudio resulta una medida sesgada. Como ejemplo de dicha afirmación, la presente área de estudio en la EP, esto es, la capacidad visoespacial, ha podido ser evaluada mediante tareas que podían requerir demandas motoras, de velocidad de reacción y/o procesamiento, de estrategias mnemotécnicas o de

secuenciación diferentes. De esta forma, es razonable suponer que tareas diferentes con demandas específicas diferentes serán sensibles diferencialmente a disfunciones del sistema motor (Ganglios basales-Cortex motor), lóbulo frontal o lóbulo parietal, todos ellos relacionados con la EP (Cronin-Golomb y Braun, 1997).

4.6.4. La atención y la velocidad de procesamiento de la información.

Los déficits atencionales son frecuentes en la EP. En este sentido, la atrofia prefrontal cortical se ha relacionado con la prolongación del tiempo de respuesta en pruebas dirigidas a evaluar la atención sostenida (Bruck, Kurki, Kaasinen, Vahlberg y Rinne, 2004) relacionándose con estudios previos que hallaron déficits atencionales en tareas de mayor complejidad en las que se requería el cambio del foco atencional o el mantenimiento de este (Cummings, 1986; Wright, Burns, Geffen y Geffen, 1990).

Por otro lado, los déficits en la capacidad para generar estrategias atencionales y la ralentización en la velocidad de procesamiento de la información han sido relacionadas con las dificultades que pueden llegar a mostrar en la comprensión lectora los pacientes con EP (Grossman et al., 2003; Lee, Grossman, Morris, Stern y Hurtig, 2003). En esta ralentización del procesamiento y de la respuesta parece estar implicado el lóbulo frontal (Berry, Nicolson, Foster, Behrmann y Sagar, 1999).

En consonancia con lo presentado anteriormente, los pacientes muestran una mayor propensión a la interferencia en comparación con los individuos que forman los grupos control cuando se presentan ítems con función distractora (Filoteo y Maddox, 1999; Vingerhoets, Verleden, Santens, Miatton y De Reuck, 2003). En pacientes en

estadios tempranos de la enfermedad se han hallado alteraciones en la detección y evaluación de nueva información, especialmente cuando se realizaba en el plano visoespacial, debiéndose considerar nuevamente la utilización de material visoespacial para evaluar otros dominios en la EP, por el probable deterioro propio de esta capacidad en la enfermedad.

Como único apunte centrándonos en los pacientes con EP-D, clínicamente, el 29% de estos muestran una atención fluctuante en comparación con el 42% de los pacientes con DLB.

4.6.5. Lenguaje.

La afectación del lenguaje y del habla puede repercutir en la propia ejecución lingüística de las personas diagnosticadas de EP. Estas se suelen caracterizar por déficits articulatorios, lenguaje monótono y dificultad en la transmisión del contenido verbal directamente apreciable por la poca fluidez verbal y la aprosodia expresiva. Además de lo expuesto, la adinamia y la facies características repercuten también en la dificultad que las personas afectadas muestran a la hora de llevar a cabo la expresión verbal y gestual adecuada en cualquier tarea de comunicación (Perea-Bartolomé, 2001).

A pesar de que se han hallado marcadas alteraciones en la fluidez verbal (Henry, y Crawford, 2004) y de que en ocasiones es incluida dentro de los dominios lingüísticos, en la presente revisión, es considerada una prueba propia de la evaluación en funciones ejecutivas, como anteriormente ha sido afirmado.

La enfermedad involucra básicamente el aspecto motor, el articulatorio, la velocidad, la prosodia y el volumen del lenguaje. Son, por lo tanto, las alteraciones motoras y la lentitud de la articulación las principales alteraciones relacionadas con el lenguaje y vinculadas al sistema de ejecución a nivel subcortical (Ostrosky-Solis, 2000).

Puede concluirse que el lenguaje ha recibido relativa poca atención en la EP. Una de las razones por las que puede explicarse este hecho es que no es frecuente clínicamente alteraciones como la afasia, que incluso entre los pacientes con EP-D es poco frecuente (Emre et al., 2007). Cuando han sido comparados pacientes con EP-D y pacientes diagnosticados de EA, los resultados hallados sobre la ejecución en aspectos como la comprensión verbal, la denominación de ilustraciones o la repetición entre ambos grupos de pacientes, son los déficits en la denominación o la severidad en la anomia los que más claramente diferencian ambos grupos, resultando claramente más deteriorados entre los pacientes con EA (Cummings, Darkins, Mendez y Hill, 1988; Pillon, Deweer, Agid y Dubois, 1993). Un aspecto a tomar en especial consideración es que para las tareas de denominación es utilizado material visual o perceptivo que debe ser previamente procesado para posteriormente dar paso al proceso propio de la denominación. Al parecer, los déficits en la denominación se han relacionado con el deterioro del acceso al campo semántico antes que a déficits visuoperceptivos (Frank, McDade y Scott, 1996).

4.7. BASES NEUROANATÓMICAS Y FISIOPATOLÓGICAS DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

En el presente apartado, se presenta un breve resumen de los principales resultados hallados concernientes a la relación existente entre la degeneración estructural y el deterioro cognitivo en la EP, principalmente en aspectos que no hayan sido anteriormente citados a lo largo de la revisión.

Mediante la utilización de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en pacientes diagnosticados de EP-ND se han hallado reducciones volumétricas en el lóbulo frontal, temporal derecho y en el hipocampo, así como atrofia límbica y parahipocampal (Burton, McKeith, Burn, Williams y O'Brien; 2004; Nagano-Saito et al., 2005; Summerfield et al., 2005).

Siguiendo la misma metodología, en pacientes diagnosticado de EP con deterioro cognitivo leve (DCL) se ha encontrado una reducida densidad de materia gris cortical en el giro frontal medial, en el giro precentral y en el lóbulo temporal superior izquierdo así como en el lóbulo temporal inferior derecho en comparación con pacientes cognitivamente intactos (Beyer, Janvin, Larsen, y Aarsland, 2007). El mismo grupo de investigadores también halló que los pacientes sin ningún tipo de deterioro cognitivo en comparación con un grupo contraste de sujetos sanos presentaban una reducción de la materia gris en el giro superior temporal derecho. Por lo tanto, las conclusiones más inmediatas que pueden ser deducidas se sitúan en que, al parecer los cambios corticales existentes en individuos afectados de EP-ND son mínimos en comparación con sujetos sanos. Sin embargo, cuando este grupo de personas es dividido en personas

cognitivamente intactas y personas con DCL, las diferencias en atrofia cortical de la materia gris es significativa. En relación a este último hallazgo, Beyer et al. (2007) observaron que los cambios hallados en algunas de estas áreas también fueron encontrados en pacientes con EP-D aunque de una forma más extensa. Es así que, una de las hipótesis que es planteada en la actualidad, recoge la posibilidad de poder tomar en consideración que el DCL en la EP está asociado neuroanatomicamente con una atrofia cortical que podría estar relacionada o podría representar una manifestación temprana de una futura demencia. Esta hipótesis es firmemente apoyada desde la investigación neuropsicológica a partir de estudios longitudinales, concluyéndose de esta manera que pacientes con DCL tienen un mayor riesgo de desarrollar un cuadro de demencia que pacientes cognitivamente intactos, sugiriendo así que el DCL es una precoz manifestación de la demencia en la EP (Janvin, Larsen, Aarsland, y Hugdahl, 2006).

Por otro lado, en pacientes con EP-D parece que cuando los procesos de envejecimiento y progresión de la enfermedad son superpuestos asumiendo efectos sumativos, podría llegar a afirmarse que diferentes estructuras alcanzarían un grado de pérdida neuronal en el que las manifestaciones clínicas específicas serían expresadas a diferentes edades. Esto es, mientras la pérdida neuronal en la sustancia negra podría considerarse como un umbral para la expresión clínica de la enfermedad en edades tempranas, la contribución de los núcleos basales de Meynert en el desarrollo del deterioro cognitivo o la demencia podría ocurrir en edades más avanzadas (Levy, 2007).

La patofisiología entre los pacientes con demencia parece estar relacionada con la deposición de cuerpos de Lewy límbicos y neocorticales, a pesar de que los ovillos

neurofibrilares y las placas seniles puedan jugar un papel en algunas de las personas afectadas y la disfunción de sistemas de neurotransmisión no dopaminérgicos, en concreto el colinérgico también parece estar estrechamente implicado (Williams-Gray et al., 2006). Así pues, el modelo tradicional patofisiológico del deterioro cognitivo en la EP propone una reducción de la dopamina nigroestriatal que provoca un descenso de la actividad cortical aumentando la vía inhibitoria de los ganglios basales al tálamo (Albin, Young y Penney, 1989). A pesar de la firmeza del modelo tradicional, en la actualidad el patrón de activación descrito no proporciona una plena comprensión de la relación dopaminérgica, por ejemplo, con los tan estudiados y referenciados déficits ejecutivos en la EP en novedosos hallazgos. Monchi, Petrides, Mejia-Constain y Strafella (2007) plantean la hipótesis de que el deteriorado rendimiento en la función ejecutiva podría resultar de una deficiente interacción entre el sistema dopaminérgico nigroestriatal y mesocortical. Este hecho podría ser apoyado por el relativo pobre efecto beneficioso de la levodopa en un amplio número de funciones cognitivas afectadas (Feigin et al., 2003; Shohamy, Myers, Grossman, Sage y Gluck, 2005) y mostrando una mayor importancia funcional del núcleo caudado y del córtex prefrontal para una apropiada comprensión de los mecanismos anormales implicados en el origen de los déficits cognitivos observados en la EP.

PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO

5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5.1. JUSTIFICACIÓN.

A la luz de los datos expuestos a lo largo de la revisión teórica realizada, puede concluirse que el aumento de la esperanza de vida pronostica un aumento de casos de EP en la población, incrementándose así el número de alteraciones psiquiátricas y cognitivas con las que cursa este trastorno neurodegenerativo que no se limita únicamente a una disfunción motora. De hecho, de los 4.1 y 4.6 millones de afectados en Europa Occidental y en las 10 naciones más populosas del mundo, se ha realizado un pronóstico de 8.7 y 9.3 millones de afectados para el año 2030 (Dorsey et al., 2006).

Así mismo, la disfunción cognitiva es considerada uno de los factores que más hace descender la calidad de vida del paciente diagnosticado de EP, además de aumentar la supervisión y cuidado del mismo, provocando así un aumento del estrés entre lo familiares de primer grado (Schrag et al., 2000; Williams-Gray et al., 2006). Sin embargo, las alteraciones cognitivas con las que puede cursar no han sido consideradas como signos propios de la enfermedad aunque frecuentemente, en un estadio temprano ya suelen manifestarse pequeñas alteraciones disejecutivas (Basset, 2005; Lewis et al., 2003; Muslimovic et al., 2005).

A pesar de ello, existe abundante literatura y hallazgos sobre los rasgos que caracterizan la demencia en la EP. Por el contrario, se constata una falta de datos relevantes sobre el rendimiento cognitivo en pacientes que no cumplen criterios de demencia o se sitúan en los márgenes del DCL. En este sentido, a pesar de que estos sutiles déficits puedan resultar no evidentes clínicamente, al contrario de lo que sucede con los pacientes que sufren de demencia, estos pueden ser detectados en evaluaciones

neuropsicológicas específicas, proporcionándonos información sobre el perfil cognitivo de las personas diagnosticadas de EP-ND y así poder asentar las bases para su reconocimiento, comprensión y posterior manejo durante el curso de la enfermedad.

De esta manera, la presente investigación se basa fundamentalmente en la exploración neuropsicológica de personas diagnosticadas de EP-ND. El objetivo principal es describir su perfil neuropsicológico y proporcionar hallazgos relevantes con objeto de ir asentando las bases definitivas que definan sus particulares déficits cognitivos, así como la existencia o no de diferentes subtipos, su relación con las variables clínicas de la enfermedad y/o con el nivel sociocultural y calidad de vida de los pacientes.

Por este motivo, el amplio protocolo de evaluación neuropsicológico utilizado para evaluar el funcionamiento cognitivo global, la velocidad de procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo, la capacidad viso-perceptual y la memoria verbal, podrá arrojar luz sobre si la disfunción cognitiva mostrada a través del perfil neurocognitivo se limita únicamente a un déficit ejecutivo. Además, trata de establecer las relaciones existentes entre las diferentes funciones cognitivas afectadas y la implicación de estas relaciones en la evaluación neuropsicológica de los pacientes con EP-ND.

5.2. DISEÑO.

El diseño del presente estudio ha seguido una metodología observacional o de encuesta que atendiendo a los objetivos del mismo podemos clasificarlo en el tipo

analítico. Por otro lado, atendiendo a su dimensión temporal es de tipo transversal. Se ha llevado a cabo la recogida de las variables clínicas y sociodemográficas pertinentes, así como la selección de los instrumentos para la recogida de los datos neuropsicológicos y neuropsiquiátricos y su posterior comparación entre el grupo clínico y contraste equivalente en las variables sociodemográficas de apareamiento.

5.3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

La presente Tesis Doctoral plantea como objetivos fundamentales los siguientes:

1. Explorar la utilidad de los índices neuropsicológicos en la caracterización clínica de la disfunción cognitiva en la enfermedad de Parkinson sin demencia.

2. Analizar las diferencias existentes en el rendimiento de un conjunto de pruebas neuropsicológicas agrupadas en base a los siguientes dominios cognitivos: funcionamiento cognitivo global, velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual, en una muestra de pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y sin trastorno psiquiátrico concurrente, comparadas con una muestra de personas neurológicamente sanas.
 - a. Establecer las características e idiosincrasia propia del perfil neurocognitivo mostrado por los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson sin demencia, atendiendo a las puntuaciones obtenidas en la medición de los diferentes dominios cognitivos estudiados.

- b. Investigar la relación existente entre la disfunción de los diferentes dominios cognitivos estudiados y su consecuente influencia en el rendimiento de procesos cognitivos específicos como la capacidad viso-perceptual y la memoria verbal en los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia.
3. Explorar la asociación existente entre los diferentes grados de gravedad en referencia a la sintomatología parkinsoniana, así como el resto de variables sociodemográficas y clínicas con el deterioro de los dominios cognitivos estudiados, así como con la sintomatología neuropsiquiátrica y el deterioro de las actividades básicas de la vida diaria.
4. Determinar la posible asociación diferencial de variables sociodemográficas y clínicas en la aparición del deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson.
 - a. Establecer las características e idiosincrasia propia del perfil neurocognitivo mostrado por los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve, atendiendo a las puntuaciones obtenidas en la medición de los diferentes dominios cognitivos estudiados.

5.4. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Tras la realización de la pertinente revisión bibliográfica sobre el deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson, y partiendo de los objetivos expuestos

anteriormente, el presente estudio plantea las siguientes líneas de investigación explicitadas a través de las hipótesis que a continuación se presentan:

1. El grupo de pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson rendirá significativamente por debajo que el grupo de personas neurológicamente sanas en el conjunto de dominios cognitivos estudiados: velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad visoperceptual.
2. Al dividir el grupo clínico en función del cumplimiento del diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL), el grupo de pacientes diagnosticado de EP y DCL rendirá significativamente por debajo que el grupo de personas neurológicamente sanas en el conjunto de dominios cognitivos estudiados. Sin embargo, al comparar el grupo de pacientes sin DCL con el grupo de personas pertenecientes al grupo contraste, se espera que los pacientes con EP sin DCL muestren un menor rendimiento ejecutivo significativo. Por otro lado, el diagnóstico de DCL entre los pacientes, se asociará diferencialmente en comparación con los pacientes cognitivamente intactos a ciertas variables clínicas y sociodemográficas.
3. El efecto de la sintomatología parkinsoniana en el rendimiento de las tareas neuropsicológicas administradas se hará evidente en las diferentes muestras clínicas agrupadas en base a esta: gravedad de la enfermedad, predominio Tremórico o Rígido-Acinético y comienzo de los signos y síntomas en el hemisferio lateral derecho o izquierdo. Además, se postula que del conjunto de

variables clínicas y sociodemográficas seleccionadas, la gravedad de la enfermedad junto a la inteligencia cristalizada adquirida por los pacientes, mostrarán una mayor influencia en el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas utilizadas para la evaluación del conjunto de dominios cognitivos estudiados: funcionamiento cognitivo global, velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual.

4. Dado que en la literatura revisada se informa de una prevalente disfunción ejecutiva entre los diferentes dominios cognitivos afectados en los pacientes con EP, los índices relacionados con el funcionamiento disejecutivo se asociarán con el deterioro de las actividades instrumentales de la vida diaria en los pacientes con EP-ND.
5. Respecto a la disfunción visoespacial, se espera un rendimiento cuantitativamente inferior y cualitativamente diferencial entre el grupo de pacientes con EP sin demencia y el grupo de personas neurológicamente sanas apoyado por estudios previamente realizados (Alegret, Vendrell, Junque, Valdeoriola, y Tolosa, 2001; Finton, Lucas, Graff-Radford y Uitti, 1998).
6. El deterioro viso-perceptual podría estar asociado a diferentes componentes atencionales, de inteligencia fluida y/o cristalizada, ejecutivos o de velocidad de procesamiento de la información en los pacientes con EP-ND. En este sentido, se especulará sobre el posible factor mediacional entre la inteligencia fluida y la

la capacidad visoespacial y visoconstructiva y el resto de dominios cognitivos enunciados.

7. El trastorno del movimiento y el deterioro motor en la enfermedad de Parkinson no tendrá por que influir en la ejecución de pruebas visoconstructivas como consecuencia del componente motórico que requiere la realización de estas pruebas.

8. El deterioro en el rendimiento en memoria verbal en los pacientes con EP sin demencia, así como al diferenciar la muestra clínica entre pacientes con DCL y sin disfunción cognitiva alguna, se atribuye a las dificultades de los pacientes en recuperar la información previamente registrada o codificada.

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1. PARTICIPANTES.

La muestra del presente estudio está compuesta por 104 personas divididas en dos grupos: (a) 52 personas diagnosticadas de EP idiopático sin demencia; y (b) 52 personas neurológicamente sanas que conforman el grupo contraste (GC) apareadas a la muestra clínica en las siguientes variables: sexo, edad, dominancia manual (*Handedness*), nivel educativo, CI premórbido y subtest de Vocabulario de la tercera edición de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III; Wechsler, 1997). Los participantes de ambos grupos no se diferenciaron significativamente en ninguna de las variables de apareamiento o agrupación. Estas, junto con las características clínicas y demográficas incluidas en el estudio, son detalladas en la Tabla 12. Además, respecto al tratamiento farmacológico que los pacientes estaban siguiendo en el momento de la evaluación neuropsicológica, este puede comprobarse en la Tabla 13.

Tabla 12

Características clínicas y demográficas de los pacientes diagnosticados de EP y los sujetos pertenecientes al grupo contraste

| | EP (n = 52) | | GC (n = 52) | | Estadístico | gl | valor p sig. |
|-------------------------------------|------------------------------------|-----|------------------------------------|-----|------------------|-----|--------------|
| | n | % | n | % | | | |
| Sexo | | | | | | | |
| Masculino | 25 | 48 | 25 | 48 | $\chi^2 = 0.000$ | 1 | 1.0 |
| Femenino | 27 | 52 | 27 | 52 | | | |
| Dominancia Manual | | | | | | | |
| Derecha | 52 | 100 | 52 | 100 | $\chi^2 = 0.000$ | 1 | 1.0 |
| Izquierda | 0 | 0 | 0 | 0 | | | |
| | media \pm DT (rango) | | media \pm DT (rango) | | | | |
| Edad, años | 68.35 \pm 9.91 (41-88) | | 68.23 \pm 8.73 (39-84) | | $t = 0.06$ | 102 | .95 |
| Educación, años | 10.13 \pm 3.69 (5-20) | | 10 \pm 3.98 (5-19) | | $t = 0.18$ | 102 | .85 |
| CI premórbido | 120.68 \pm 18.35 (89.7-163.4) | | 121.59 \pm 18.02 (92.4-163.4) | | $t = -0.26$ | 102 | .79 |
| WAIS-III Vocabulario | 33.40 \pm 16.56 (4-60) | | 37.29 \pm 12.63 (18-59) | | $t = -1.34$ | 95 | .18 |
| MMSE | 28.33 \pm 1.68 (25-30) | | 29.50 \pm 0.80 (27-30) | | | | |
| Edad de Inicio | 63.46 \pm 10.39 (33-85) | | - | | | | |
| Años de Evolución | 4.85 \pm 4.18 (0.25-22) | | - | | | | |
| Diagnóstico DCL (n = 22) | | | | | | | |
| DCL amnésico | n = 3 | | | | | | |
| DCL múltiples dominios cognitivos | n = 15 | | | | | | |
| DCL de único dominio no amnésico | n = 4 | | | | | | |
| Estadio Hoehn y Yahr | | | | | | | |
| Estadio I | n = 17 | | - | | | | |
| Estadio II | n = 22 | | - | | | | |
| Estadio III | n = 13 | | - | | | | |
| Predominio | | | | | | | |
| Tremórico | n = 35 | | - | | | | |
| Rigido-Acinético | n = 17 | | - | | | | |
| Inicio sintomatología Parkinsoniana | | | | | | | |
| Unilateral Derecho | n = 19 | | - | | | | |
| Unilateral Izquierdo | n = 28 | | - | | | | |
| Bilateral | n = 5 | | - | | | | |
| Historia de Trast. Depresivo pasado | | | | | | | |
| Presencia | n = 9 | | - | | | | |
| Ausencia | n = 43 | | - | | | | |
| Historia de Trast. Sensoperceptivo | | | | | | | |
| Presencia | n = 4 | | - | | | | |
| Ausencia | n = 48 | | - | | | | |
| FAQ | 1.71 \pm 2.4 (0-9) | | - | | | | |
| NPI | 12.8 \pm 14.4 (0-57) | | - | | | | |

Notas. EP = Enfermedad de Parkinson; GC = Grupo Contraste; DT = Desviación Típica; gl = Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; WAIS-III Vocabulario = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Vocabulario; MMSE = Mini Mental State Examination; DCL = Deterioro Cognitivo Leve; FAQ = Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer; NPI = Inventario Neuropsiquiátrico.

Tabla 13

Tratamiento farmacológico de los signos y síntomas parkinsonianos y de la sintomatología psiquiátrica asociada en la muestra de pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson sin demencia.

| Tratamiento Farmacológico | n = 52 |
|--|--------|
| Terapia antiparkinsoniana | |
| L-DOPA ^a | 11 |
| Agonistas Dopaminérgicos ^b | 5 |
| IMAO-B ^c | 2 |
| L-DOPA, Ag. Dopaminérgicos | 16 |
| Ag. Dopaminérgicos, IMAO-B | 4 |
| L-DOPA, IMAO-B | 3 |
| L-DOPA, Ag. Dopaminérgicos, IMAO-B | 2 |
| L-DOPA, Ag. Dopaminérgicos, Otros poten. de la actividad dopaminérgica ^d | 3 |
| L-DOPA, IMAO-B, Otros poten. de la actividad dopaminérgica | 1 |
| L-DOPA, Otros poten. de la actividad dopaminérgica, Trihexifenidilo | 1 |
| L-DOPA, Ag. Dopaminérgicos, Otros poten. de actividad dopaminérgica, Trihexifenidilo | 1 |
| Sin tratamiento antiparkinsoniano | 2 |
| Terapia psicofarmacológica | |
| Antidepresivos ^e | 4 |
| Antidepresivos, Antipsicóticos ^f | 1 |
| Antidepresivos, derivados de las Benzodiazepinas ^g | 2 |
| Sin tratamiento psicofarmacológico | 45 |

Notas. IMAO-B = Inhibidores Monoaminoxidasa Tipo B; Otros poten. de la actividad dopaminérgica = Otros potenciadores de la actividad dopaminérgica.

^a Levodopa con inhibidor de la descarboxilasa (Carbidopa).

^b Pramipexol, Ropinirol, Rotigotina o Cabergolina.

^c Selegilina o Rasagilina.

^d Entacapona o Amantadina.

^e Reboxetina, Clomipromina, Mirtazapina, Escitalopram, Paroxetina, Maprotilina o Venlafaxina.

^f Quetiapina.

^g Clonazepam o Clorazepato de potasio.

La muestra clínica fue seleccionada atendiendo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: (a) diagnóstico realizado por un neurólogo según los Criterios Clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de EP del Reino Unido para el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson (UKPDSBB; Hughes, Daniel, Kilford y Lees, 1992) (b) autorización expresa mediante consentimiento informado del paciente (c) ausencia de criterios para cumplir el diagnóstico de demencia de acuerdo con el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), así como ausencia de demencia determinado por una puntuación de 25 puntos o mayor en el en el MMSE (Folstein et al., 1975) (d) ausencia de criterios para el diagnóstico de depresión mayor según criterios DSM-IV-TR..
- Criterios de exclusión: (a) analfabetismo, definido como incapacidad para la lectura y la escritura (b) diagnóstico de cualquier trastorno psiquiátrico en el momento de la evaluación neuropsicológica en el eje 1 y/o en el eje 2 del DSM-IV-TR (c) afectación del sistema nervioso central diferente a la propia EP como daño cerebral traumático, accidentes cerebro-vasculares, tumores cerebrales, etc. (d) presencia de déficits nutricionales-metabólico-tóxicas, alteraciones endocrinas, insuficiencia renal, VIH, sífilis, etc. (e) consumo de tóxicos que pudiesen afectar a la evaluación neuropsicológica (f) deterioro sensorial que impidiese la realización de la evaluación neuropsicológica (g) rechazo a participar en el estudio, bien en el comienzo de la evaluación neuropsicológica, bien una vez iniciada esta.

En el mismo sentido, el diagnóstico del DCL de la muestra clínica, así como de sus subtipos, fue realizado de acuerdo con los criterios propuestos por Petersen et al.

(2001), así como de acuerdo a los propuestos específicamente para los pacientes con EP por Fernández et al. (2005) ya citados anteriormente. Así pues, en primer lugar el DCL fue definido como el deterioro en la ejecución de al menos 1.5 desviaciones típicas o más, por debajo de la media del grupo contraste en alguna de las siguientes pruebas neuropsicológicas aplicadas: (a) en la velocidad de procesamiento de la información: Stroop C y/o TMT-A; (b) en el funcionamiento ejecutivo: Test de Fluidez Verbal Semántica, Test de Fluidez Verbal Fonológica, Stroop PC y/o Matrices del WAIS III; (c) en la memoria verbal: Recuerdo libre inmediato Total, Recuerdo libre a corto plazo y/o Recuerdo libre a largo plazo del TAVEC; (d) en la capacidad viso-perceptual: JLO y/o Copia de Pentagons del MMSE.

Además, una vez cumplidos los criterios psicométricos, respecto a las quejas subjetivas de memoria u otros déficits cognitivos, estos fueron recogidos mediante entrevista clínica a familiares de primer orden. Asimismo, el deterioro cognitivo no debía de ser suficientemente severo como para afectar a las actividades instrumentales de la vida diaria, por lo tanto el Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer (FAQ; Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance y Filos, 1982) fue utilizado como medida de la capacidad de los pacientes para realizar actividades instrumentales de la vida diaria si la puntuación total alcanzada era inferior a 6 puntos. Además de lo expuesto, los pacientes que fueron diagnosticados de DCL, fueron clasificados en base a los tres subtipos siguientes: DCL amnésico, DCL de múltiples dominios cognitivos deteriorados y DCL de único dominio cognitivo deteriorado no amnésico (Fernández et al., 2005).

En relación con los criterios de inclusión y exclusión para la selección de las personas neurológicamente sanas que conformarían el grupo contraste, los siguientes fueron tomados en consideración:

- Criterios de inclusión: (a) ausencia de parkinsonismo obtenido mediante la negativa a las tres preguntas *screening* sobre parkinsonismo publicado en *Neurology* (Benito-Leon et al., 2004) (Anexo 1, p. 341) (b) igualdad en las variables de apareamiento respecto al grupo clínico; sexo, edad, dominancia manual, nivel educativo, CI premórbido y puntuación en el subtest de Vocabulario del WAIS III (c) ausencia de trastornos psiquiátrico y/o neurológico (d) ausencia de deterioro cognitivo determinado por una puntuación de 25 puntos o mayor en el en el MMSE (Folstein et al., 1975) (e) Capacidad y motivación para colaborar de forma activa.
- Criterios de exclusión: idénticos al grupo clínico.

Para la selección de la muestra que conformaría el grupo clínico, un total de 62 personas diagnosticadas de EP provenientes del Servicio de Neurología del Hospital de Basurto y de la Asociación de enfermedad de Parkinson Bizkaia (ASPARBI), fueron evaluadas tras el pertinente examen clínico a cargo de un neurólogo. Nueve pacientes fueron excluidos del estudio como consecuencia de un rendimiento cognitivo global deficiente (MMSE < 25), a pesar del no cumplimiento de criterios para el diagnóstico de demencia evaluado previamente por un neurólogo. En el mismo sentido, un paciente no fue capaz de concluir la evaluación neuropsicológica, siendo este excluido del estudio.

Respecto a la selección de pacientes diagnosticados de DCL de la muestra clínica, 26 pacientes conocieron los criterios psicométricos para su diagnóstico. A pesar de ello, 4 de ellos fueron excluidos del presente diagnóstico y de la muestra de pacientes con DCL como consecuencia del deterioro en actividades instrumentales de la vida diaria detectado por medio del FAQ > 6. Consecuentemente, 22 pacientes de los 52 fueron diagnosticados de DCL. Las características clínicas y demográficas de los pacientes con DCL pueden observarse en la Tabla 18 en la página 137.

En relación a la selección de la muestra de personas que conformaría el grupo contraste, estos provenían en su mayoría de clubes de jubilados pertenecientes al área metropolitana del Gran Bilbao, a excepción de las personas por debajo de 55 años de edad. Para conformar este grupo contraste con personas sanas apareadas al grupo clínico, 38 personas fueron excluidas de un total de 90 personas evaluadas. Entre estas, 16 presentaron alguna respuesta positiva al screening sobre parkinsonismos, 4 no fueron capaces de concluir la evaluación neuropsicológica y 18, a pesar de haber sido evaluadas en base a su adecuación en un primer momento con las variables de apareamiento respecto al grupo clínico, diferían significativamente en variables como años de escolaridad, CI premórbido o vocabulario, pudiendo así afectar a los resultados al comparar el rendimiento de ambos grupos.

6.2. PROCEDIMIENTO.

La batería neuropsicológica fue aplicada por el mismo neuropsicólogo, especialmente entrenado para la tarea, al grupo clínico y contraste en los laboratorios de evaluación del Departamento de Psicología de la Universidad de Deusto, en la

consulta de evaluación del servicio de Neurología del Hospital de Basurto o en el domicilio de los pacientes en caso de que estos pudiesen tener ciertas dificultades para su desplazamiento o movilidad. Es importante subrayar que en el momento de la evaluación neuropsicológica de la muestra clínica, el neuropsicólogo era ciego al conjunto de variables clínicas objeto de estudio, desvelándose estas a posteriori.

El total del conjunto de evaluaciones realizadas fueron completadas en una única sesión en un intervalo de duración estimado en una hora y media a dos horas. Todas las evaluaciones neuropsicológicas de los pacientes fueron realizadas en la fase “on” para controlar así las fluctuaciones motoras, cognitivas y del estado de ánimo como consecuencia del fenómeno “on-off”.

El orden de la administración de las pruebas neuropsicológicas fue en todos los casos el mismo, no siendo contrabalanceado. En un primer momento se recogían los datos sociodemográficos y clínicos y se realizaba el screening cognitivo global mediante el MMSE y específicamente en la evaluación del grupo contraste, se aplicaba la entrevista sobre parkinsonismo (Anexo 1, p. 341) para poder incluir al sujeto en el estudio en el caso de que estuviese libre de signos parkinsonianos. En un segundo momento se evaluaba el nivel cultural mediante la aplicación del subtest Vocabulario del WAIS-III. En un tercer paso se procedía a la evaluación de la memoria. En el intervalo de veinte minutos entre la evaluación del recuerdo a corto plazo y el recuerdo a largo plazo, se aplicaban pruebas de valoración, principalmente, de funcionamiento ejecutivo y de atención libres de material verbal que pudiese contaminar el rendimiento posterior del recuerdo a largo plazo. Tras finalizar la evaluación de la memoria, se procedía a evaluar el funcionamiento ejecutivo y la atención con pruebas que utilizaban

material verbal para su propósito. Para finalizar el protocolo neuropsicológico, la capacidad viso-perceptual era examinada.

En el caso de la muestra clínica, una vez que los pacientes eran evaluados, una entrevista abierta con los familiares de primer orden era llevada a cabo. En esta entrevista se tenía como objetivo principal conocer las quejas sobre el rendimiento en memoria u otras capacidades en la vida diaria del paciente. En un segundo momento, se llevaba a cabo una entrevista estructurada con objeto de evaluar la sintomatología neuropsiquiátrica a través del NPI y en tercer lugar, la entrevista con el familiar se cerraba tras completar el FAQ para evaluar la posible afectación de las actividades instrumentales de la vida diaria del paciente.

6.3. VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS.

La escala de Hoehn-Yahr (Hoehn y Yahr, 1967) es la principal escala utilizada para valorar la EP. Comprende 5 estadios y evalúa aspectos estrictamente motores. Permite establecer la severidad de la enfermedad de una manera sencilla, de acuerdo a cinco estadios: estadio I: síntomas unilaterales; estadio II: síntomas bilaterales sin alteración del equilibrio; estadio III: síntomas bilaterales y alteración de reflejos posturales; estadio IV: alteración de reflejos posturales, aunque el paciente es capaz de mantenerse en pie con ayuda, dependiendo de otra persona para sus actividades de la vida diaria; y el estadio V: situación de encamamiento e imposibilidad de marcha independiente. Por lo tanto, esta escala fue utilizada como valor de caracterización global o de clasificación general de los pacientes en su grado de afectación motora y física. La toma de referencia de la escala de Hoehn-Yahr sobre otras mediadas como la

UPDRS (Fahn y Elton, 1987) como medida de la gravedad de la enfermedad, tiene como ventaja que es relativamente insensible a fluctuaciones motoras provocadas por el tratamiento farmacológico (Diamond y Markham, 1983).

En lo referente al resto de variables clínicas, para comprobar la asociación entre el tipo de sintomatología parkinsoniana y la disfunción cognitiva, un neurólogo valoró la siguiente tipología parkinsoniana: predominio tremórico o rígido-acinético, así como el comienzo de los signos parkinsonianos en el hemicuerpo izquierdo, derecho o bilateral. La edad de comienzo de la enfermedad, los años de evolución, la historia de trastorno depresivo mayor y/o trastornos sensorio-perceptivos también fueron recogidos, así como la medicación administrada.

Por otro lado, las variables sociodemográficas recogidas y analizadas fueron la edad, los años de educación y el sexo de los participantes.

6.4. INSTRUMENTOS Y MEDIDAS DERIVADAS DE LOS MISMOS.

6.4.1. Evaluación neuropsicológica: instrumentos y variables.

El protocolo de evaluación neuropsicológica fue elaborado mediante la inclusión de pruebas que evaluaran el funcionamiento cognitivo global y el nivel cultural de los sujetos participantes en el estudio, así como de aquellas pruebas que valorasen las funciones cognitivas que en mayor medida han sido informadas como deterioradas en la EP; la memoria y aprendizaje verbal, la atención sostenida y la velocidad de

procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo y la capacidad visoperceptual.

Como podrá comprobarse, con el objetivo de cubrir el conjunto de dominios cognitivos citados, el protocolo de evaluación neuropsicológico está compuesto por un amplio número de pruebas. Por este motivo, además de analizar el rendimiento en cada una de las pruebas utilizadas por los sujetos, con el objetivo de obtener un número más reducido de variables, se constituyeron cinco puntuaciones globales que abarcasen los cinco dominios cognitivos a evaluar. Estas cinco medidas compuestas se elaboraron mediante el cálculo de la media de las puntuaciones *z* estandarizadas de las pruebas que tuviesen por objeto evaluar el mismo dominio cognitivo tal y como Jokinen et al. (2006) realizaron en su estudio. De esta manera, las cinco variables globales y sus respectivos coeficientes de fiabilidad calculados a partir de sus puntuaciones compuestas se presentan en la Tabla 14.

Los instrumentos utilizados para llevar a cabo la evaluación neuropsicológica y obtener el conjunto de medidas neuropsicológicas, son presentados y examinados a continuación. Cada prueba es agrupada en base a la función cognitiva que tiene por objeto principal evaluar.

Tabla 14

Variables neuropsicológicas globales compuestas.

| VARIABLES Y DOMINIOS COGNITIVOS | COEFICIENTE DE FIABILIDAD (α DE CRONBACH) |
|--|--|
| Funcionamiento Cognitivo Global * | - |
| MMSE | |
| Velocidad de Procesamiento de la Información | 0.94 |
| Stroop P | |
| Stroop C | |
| Funcionamiento Ejecutivo | 0.89 |
| TFVs | |
| TFVf | |
| Stroop PC | |
| Matrices WAIS III | |
| Memoria Verbal | 0.96 |
| Recuerdo Libre Inmediato | |
| Recuerdo libre a Corto Plazo | |
| Recuerdo libre a Largo Plazo | |
| Capacidad Viso-perceptual | 0.87 |
| JLO | |
| Copia Pentágonos | |
| BFRT | |

Notas. MMSE = Mini Mental State Examination; Stroop-P = Stroop Palabras; Stroop-C = Stroop Colores; TFVs = Test de Fluidez Verbal Semántica; TFVf = Test de Fluidez Verbal Fonológico; Stroop PC = Stroop Palabras-Colores; Matrices WAIS III = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; JLO = Judgment of Line Orientation; BFRT = Benton Facial Recognition Test.

* La consistencia interna del Funcionamiento Cognitivo Global no fue calculada ya que únicamente fue utilizado el MMSE para su cálculo.

6.4.1.1. Funcionamiento cognitivo global.**6.4.1.1.1. Mini Mental State Examination (MMSE).**

El Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein et al., 1975) es un test de cribado que aporta una medida de integridad cognitiva general. Dentro de las escalas cognitivas-conductuales para confirmar y cuantificar el estado mental de una persona es una de las más utilizadas. Es una prueba que sirve además como referencia en bases de

datos neuropsicológicas y para establecer puntos de comparación en grados similares de afectación (Peña-Casanova, Gramunt, y Gich, 2004).

Se puede efectuar en 5-10 minutos según el entrenamiento de la persona que lo efectúa. Evalúa la orientación, registro de información, atención, cálculo, recuerdo, lenguaje y construcción. Por cada ítem resuelto adecuadamente se obtiene un punto, llegando a un total de 30. En la práctica diaria una puntuación menor de 24 sugiere deterioro cognitivo o demencia, entre 23-21 una demencia leve, entre 20-11 una demencia moderada y menor de 10 de una demencia severa. El resultado final debe ajustarse por edad del paciente y años de escolaridad (0-4 años/ 5-8 años/ 9-12 años / más de 12 años).

La fiabilidad test-retest por encima de un periodo de cuatro semanas para pacientes diagnosticados de demencia es de $r = 0.99$ (Lezak et al., 2004, p. 706). Además, muestra una sensibilidad específica del 82% para la detección de la demencia (Anthony, LeResche, Niaz, von Korff y Folstein, 1982).

Como ha podido comprobarse en la Tabla 14, debido a las diferentes áreas que evalúa el MMSE y tratándose del test cognitivo breve más usado y con más estudios a nivel internacional (Peña-Casanova et al., 2004), para el cálculo del funcionamiento cognitivo global únicamente su medida fue utilizada, descartando una medida conjunta junto al subtest de Vocabulario del WAIS III y el CI premórbido.

6.4.1.1.2. Subtest Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III (WAIS-III).

El subtest de Vocabulario del WAIS-III (Wechsler, 1997) está compuesto de 33 palabras que el sujeto debe definir oralmente dispuestas en orden ascendente en cuanto a su dificultad. La puntuación total de la prueba es calculada por la suma de todos los ítems juntos. La máxima puntuación que puede ser obtenida es de 66 puntos ya que cada palabra puede ser puntuada con un 0, 1 o 2 en función de la adecuación de la definición dada. A través de diferentes grupos de edad, el coeficiente de fiabilidad recogido en el Manual del WAIS-III (Wechsler, 1997) es de 0.93.

El subtest de Vocabulario del WAIS-III (Wechsler, 1997) es un test de inteligencia verbal cristalizada y una medida sobre el conocimiento del lenguaje adquirido por el participante. Además, el nivel de vocabulario es considerado una buena representación de la capacidad mental general de las personas y uno de las mejores estimaciones de la capacidad general premórbida (Lezak et al., 2004, p. 92).

6.4.1.1.3. Estimación de la Inteligencia Premórbida.

A pesar de no tratarse de un instrumento propio del protocolo de evaluación neuropsicológica como tal, debido a la importancia de la estimación del Cociente de Inteligencia (CI) premórbido para la equiparación entre el grupo clínico y contraste de acuerdo a su funcionamiento cognitivo previo, este ha sido incluido en el presente apartado.

Debemos de partir de la premisa de que ciertas capacidades cognitivas sean más resistentes al deterioro (Paolo y Ryan, 1992; Satz, 1993), no significa que estas capacidades no sean susceptibles de sufrir alteraciones significativas en los sujetos con trastornos neurodegenerativos (Ryan y Paolo, 1992) como puede ocurrir con el subtest de Vocabulario del WAIS III. De esta manera, con el objetivo de contar con otra medida de inteligencia premórbida y/o funcionamiento cognitivo global basada en parámetros diferentes a los psicométricos, la presente medida fue estimada basándonos en el método propuesto por Bilbao-Bilbao y Seisdedos (2004) (Anexo 2) basado exclusivamente en variables demográficas y socioeducacionales.

En este sentido, el método diseñado se desarrolló con modelos de regresión lineal en la muestra de estandarización del WAIS-III en la población española normal ($n = 1.369$). Los resultados obtenidos mediante este método de estimación fueron similares a los obtenidos por Barona, Reynolds y Chastain (1984) cuantitativa y cualitativamente. Así pues, la fórmula desarrollada para menores de 65 años y mayores de 16 fue sensible para estimar la inteligencia de estas ($R = 0.54$; $R^2 = 0.29$), de igual manera que lo fue para los mayores de 64 años ($R = 0.58$; $R^2 = 0.34$). De esta manera, se concluye que este método es adecuado para estimar el CI premórbido en personas con deterioro cognitivo debido a lesión del SNC, como consecuencia de la utilización de variables no influidas por la lesiones.

6.4.1.2. Atención sostenida y velocidad de procesamiento de la información.

Como habrá sido comprobado en la Tabla 14, para el cálculo de la variable global compuesta de velocidad de procesamiento, únicamente fueron utilizadas las

subpruebas de Stroop P y C descartando la utilización de la medida del TMT-A como consecuencia de una menor muestra evaluada con esta prueba. Además, no debemos de olvidar que al realizar una medida global unitaria de velocidad de procesamiento, el TMT-A podría suponer una posible fuente de contaminación en la evaluación de pacientes con EP al tratarse de una tarea que requiere un alto componente psicomotor para su realización.

6.4.1.2.1. Trail Making Test-A (TMT-A).

El Trail Making Test (TMT) es una prueba incluida en la batería de evaluación neuropsicológica de Halstead-Reitan (1979). Consta de dos partes bien diferenciadas, A y B. La parte A, requiere que el sujeto conecte consecutivamente en el menor tiempo posible círculos numerados del 1 al 25 que se encuentran distribuidos de forma arbitraria sobre una hoja de tamaño DIN A4. Las instrucciones dadas a la muestra objeto de estudio fueron las propuestas por Reitan (1979) y la puntuación obtenida es el tiempo total en segundos empleado para completar la tarea.

El TMT-A implica las siguientes funciones: atención visual sostenida, escaneamiento visual, procesamiento de la información y velocidad de la coordinación visuomotora (Lezak et al., 2004, p. 372). De forma general, para esta prueba se han hallado coeficientes de fiabilidad por encima de 0.60 y varios en 0.90 (Spreen y Strauss, 1998).

6.4.1.2.2. Stroop, subtest de Palabras (P) y Colores (C).

La prueba de Stroop (Golden, 1978) está dividida en tres subpruebas, dos de las cuales son la velocidad de lectura de palabras, en este caso nombres de colores, y la velocidad para nombrar colores. La tercera subprueba en la que se evalúa el fenómeno de la interferencia o efecto *stroop* es explicada en el apartado sobre evaluación del funcionamiento ejecutivo.

En dos folios tamaño DIN-A4 se presentan 100 ítems distribuidos en cinco columnas de 20 ítems cada una. En el primer folio se le presentan al sujeto aleatoriamente las palabras “rojo”, “verde” y “azul” impresas en tinta negra y se le pide a la persona objeto de evaluación que, empezando desde la primera columna en la zona superior a la izquierda, y en sentido vertical, lea en voz alta lo más rápido que le sea posible los nombres de los colores en voz alta. El segundo folio presenta una serie de bloques formados por “XXXX” impresas en los colores rojo, verde y azul, pidiéndole al sujeto al igual que en la anterior subprueba, empezando desde arriba a la izquierda y en sentido vertical diga en voz alta el color en el que están impresos los bloques lo más rápido posible. El evaluador controlará los 45 segundos de los que dispone el sujeto para leer o denominar el máximo posible de ítems advirtiéndole que en caso de cometer errores él le dirá la palabra “no” teniendo que volver a leer o denominar el ítem correctamente. La administración y corrección de la prueba se ha realizado utilizando la versión española (Golden, 2005).

Estas dos subpruebas miden velocidad de procesamiento de la información (Perret, 1974). La primera se encargará de la velocidad de procesamiento de material

verbal mediante la lectura y la segunda de la velocidad de procesamiento de material cromático.

Spren y Strauss (1998) hallaron con un intervalo de un mes, una fiabilidad test-retest por encima de 0.90 y 0.83 para los apartados de Stroop P y Stroop C respectivamente.

6.4.1.3. Funcionamiento ejecutivo.

Para el cálculo de la variable global compuesta de funcionamiento ejecutivo, como habrá sido observado en la Tabla 14, fueron utilizadas las pruebas de Matrices del WAIS III, el TFVs, el TFVf y el Stroop PC descartando la utilización del test Five Point Test (FPT; Regard, Strauss y Knapp, 1982) como consecuencia de la posible fuente de contaminación que puede suponer en la evaluación de pacientes con EP al tratarse de una tarea que requiere de un alto componente psicomotor para su realización.

6.4.1.3.1. Subtest Matrices de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III (WAIS-III).

El subtest de Matrices está compuesto de 26 ítems que forman diferentes tipos de tareas de razonamiento no verbal: ítems que tienen como objetivo completar y clasificar analogías e ítems sobre razonamiento serial. El sujeto debe observar una matriz modelo a la que le falta una porción, e identificar cuál de las cinco opciones propuestas completa la matriz, señalando la opción en el cuaderno o diciendo el número de orden que tenga. La prueba se inicia con los tres ítems ejemplo, los cuales pretenden

ayudar al sujeto a que comprenda las instrucciones de la prueba. Estos ítems de prueba han de aplicarse siempre en orden A-B-C. Si el sujeto falla alguno de los ejemplos, se le mostrará la solución explicándole el razonamiento. Esta prueba fue aplicada de acuerdo al Manual de aplicación y corrección del WAIS-III (Wechsler, 1997). La puntuación máxima es de 26 puntos, un punto por cada ítem resuelto correctamente. Para la realización de la prueba no hay límite de tiempo. A modo de ejemplo fingido, ver la Figura 6.

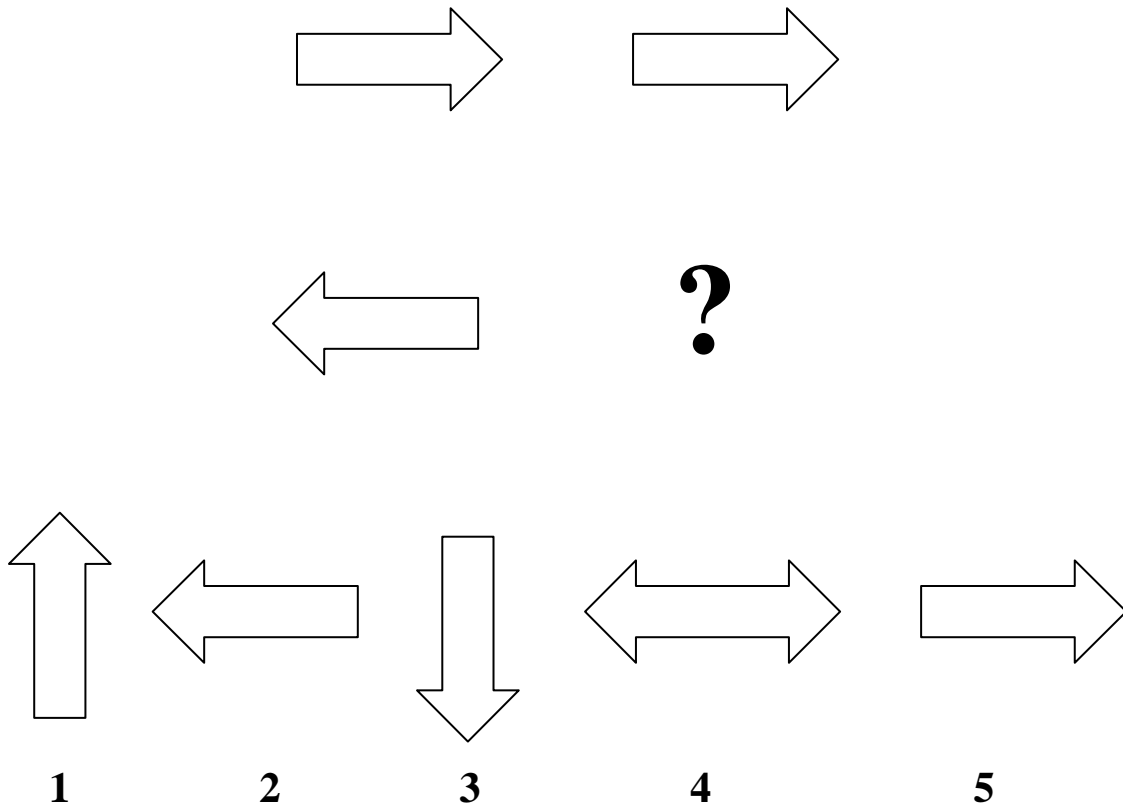


Figura 6. Ejemplo de la tarea de Matrices del WAIS III.

A través de los diferentes grupos de edad, el coeficiente de fiabilidad para la tarea es de 0.89 y la validez de la prueba como medida de inteligencia fluida puede ser observada a través de su índice de correlación de 0.81 (Wechsler, 1997).

Principalmente el subtest de Matrices es utilizado como una medida de inteligencia fluida ya que es entendida como una tarea de razonamiento no verbal (Wechsler, 1997). En el mismo sentido, también es considerada una medida no verbal de funcionamiento ejecutivo y de razonamiento abstracto en la que es evidente la mediación del córtex prefrontal en la solución de problemas (Goldstein y Green, 1995; Waltz et al., 1999). En este sentido, la tarea de Matrices está estrechamente asociada a aspectos visoespaciales, al razonamiento abstracto y al uso de reglas conceptuales acerca de relaciones y proporciones. Es, por lo tanto, esta relación existente entre la capacidad visoespacial y la capacidad de resolución de problemas y razonamiento abstracto, una de las principales razones por las que esta prueba fue elegida para la evaluación del funcionamiento ejecutivo en la EP. Así pues, además de tomar en consideración que las habilidades viso-perceptuales son necesarias para la realización de la tarea, estas por sí solas no son suficientes para una ejecución exitosa.

6.4.1.3.2. Five-point Test (FPT).

El Five-point test (FPT) consiste en una prueba de fluidez espacial en la cual se le presenta al sujeto dos hojas DIN-A4 cada una de las cuales con 40 cuadrados dispuestos en cinco columnas por ocho filas. Cada cuadrado contiene cinco puntos simétricamente dispuestos como la cara del dado que contiene los cinco puntos. El examinador pide al sujeto que conecte los puntos de forma diferente mediante líneas rectas en cada casilla formando tantas figuras diferentes como le sea posible. (Lezak, et al., 2004, p. 631; Regard et al., 1982). A los sujetos se les explica que no todos los puntos tienen que ser utilizados y que una única línea recta que conecte dos puntos ya es un diseño correcto. Además, se les informa que todas las líneas dibujadas deben

de estar conectadas a los puntos y que ningún diseño puede ser repetido. Una señal de aviso sobre la primera infracción cometida es facilitada una única vez por el examinador.

La versión utilizada fue la propuesta por Lee et al., (1997) en la que se le dan tres minutos al sujeto para realizar la prueba. Las dos primeras matrices o cuadrados son dibujados por el examinador como ejemplo antes de que el sujeto comience la tarea.

La puntuación de la prueba consiste en el número total de diseños únicos realizados y el número total de repeticiones o errores perseverativos. Como el número de diseños únicos dibujados por los sujetos puede influir en el número de errores perseverativos, el porcentaje de errores perseverativos es calculado $[(\text{Errores perseverativos} / \text{Total de diseños únicos}) \times 100]$ ya que los sujetos más productivos pueden tener mayor probabilidad de producir más errores perseverativos. En el mismo sentido el porcentaje de diseños correctos o únicos realizados también es calculado $[(\text{Total de diseños únicos} / \text{Total de diseños realizados}) \times 100]$.

El FPT es una prueba sensible al daño cerebral y más concretamente a la disfunción del lóbulo frontal derecho obteniendo significativas correlaciones con medidas como el Wisconsin Card Sorting Test (Glosser y Goodglass, 1990; Regard et al., 1982; Santa Maria, Martin, Morrow y Drew Gouvier, 2001). En este sentido, es clasificado como una medida del funcionamiento ejecutivo de autorregulación en el que una reducida o irregular producción puede ser debida a una disociación entre la intención y la acción, así como a una débil o ausente desarrollo de intenciones o una deteriorada planificación (Lezak et al., 2004, p. 626).

6.4.1.3.3. Test de fluidez verbal semántica y fonológica (TFVs / TFVf).

El Test de fluidez verbal semántica (TFVs) consiste en solicitar al paciente o sujeto que diga el máximo número de animales en un intervalo de tiempo de 1 minuto. Este subtest forma parte de diferentes baterías neuropsicológicas como el Test Barcelona (Peña-Casanova, 1990) o el Test de los 7 minutos (Del Ser-Quijano y Muñoz-García, 2003). En la presente investigación se utilizó la versión del Test Barcelona (Peña-Casanova), además de completar las instrucciones de administración y calificación con los criterios propuestos por Ramírez, Ostrosky-Solis, Fernández y Ardila-Ardila (2005) para las personas hispanohablantes:

Le voy a pedir que me diga todos los nombres de animales que se le ocurran; tiene un minuto; yo le voy a decir cuándo pare de hacerlo. Para la calificación, otorgar un punto por cada palabra correcta, bajo los siguientes criterios: serán válidas las palabras que sean un nombre de animal, así como animales extinguidos, imaginarios o mágicos (p. ej., dinosaurio, unicornio, mamut, dragón, etc.). Que no pertenezca a una categoría supraordinada (p. ej., pez, pájaro, insecto, etc.), que la palabra no sea una raza distinta de un mismo tipo de animal (p. ej., pastor alemán, dálmata, etc.), que no sea variación intraespecie, ni diminutivos (p. ej., gallo/gallina, león/leona, caballo/yegua, vaca/becerro, pato/patito), si hay más de un representante de esa clase. No se tendrán en cuenta las perseveraciones (repetición de una misma palabra) ni las intrusiones (una palabra que no pertenezca a la categoría). Ni los nombres propios (p. ej., nombres de mascotas: ‘Odín’, ‘Pelusa’, etc.). El tiempo deberá contabilizarse al terminar la

instrucción. No se deberán proporcionar ejemplos. Si la persona se detiene antes de completar 30 segundos, se le motivará a seguir, diciendo sólo una vez la siguiente consigna: ‘¿Qué otro animal conoce?’. Al minuto, se suspenderá la prueba.

Por otro lado, en el Test de fluidez verbal fonológico (TFVf) o de letra inicial se deben de producir palabras que comiencen por una determinada letra. En el presente estudio fue la letra “p” tal y como es planteado en la subprueba de Fluidez verbal del Test Barcelona (Peña-Casanova, 1990), siguiendo en este caso las instrucciones dadas por su manual. Sin embargo, con el objetivo de poder comparar en el futuro el rendimiento diferencial en ambos tipos de tareas, esto es, entre el TFVs y el TFVf, en lugar de conceder 3 minutos para la realización de la prueba tal y como se propone en el manual, se concedió 1 minuto al igual que en el TFVs.

La evaluación de la fluidez verbal es una de las tareas más ampliamente utilizadas para la evaluación del funcionamiento cognitivo tras un daño o disfunción cerebral. Se emplea comúnmente para la evaluación de aspectos relacionados con las funciones ejecutivas, como la búsqueda activa de información, ya que se ha demostrado que pacientes con lesiones frontales presentan un rendimiento sensiblemente inferior en comparación con los sujetos sanos (Lezak et al., 2004, p.180). Esta tarea requiere de la generación de múltiples respuestas alternativas en un intervalo temporal restringido bajo unas condiciones específicas de búsqueda, relacionadas con la exploración asociativa y la recuperación de palabras en base a criterios semánticos o fonológicos. La tarea de fluidez verbal, y en particular la fluidez fonológica, es frecuentemente utilizada para valorar la disfunción ejecutiva (Henry y Crawford, 2004). La fluidez fonológica es

considerada una medida de la disfunción ejecutiva porque la generación de palabras en base a un criterio ortográfico es inusual, requiriendo la creación de estrategias inusuales basadas ante todo en base a representaciones léxicas (Perret, 1974). Además, esta tarea requiere de una eficiente organización en la recuperación y recuerdo del material verbal así como aspectos de autocontrol (*self-monitoring*) de la cognición, autoiniciación (*self-initiation*) e inhibición de respuestas cuando sean estas inapropiadas (Henry y Crawford, 2004).

Respecto a la fluidez semántica como constructo dependiente exclusivamente del funcionamiento ejecutivo no es algo tan evidente. Como explicación a esta afirmación se ha argumentado que la búsqueda de una meta supraordinada a lo largo de extensiones semánticas depende de estrategias de búsqueda bien establecidas con la estructura organizativa del mundo. De esta manera, los déficits en el TFVs podrían reflejar problemas relacionados también con la memoria semántica, no únicamente con la disfunción ejecutiva (Henry y Crawford, 2004).

Por otro lado, ha sido comprobado como el rendimiento en la fluidez verbal puede estar directamente influido por variables sociodemográficas como la edad, el género y el nivel educativo (Benito-Cuadrado, Esteba-Castillo, Bohm, Cejudo-Bolivar y Pena-Casanova, 2002).

6.4.1.3.4. Stroop, subtest de Palabras-Colores (Stroop PC).

Al igual que en las dos primeras subpruebas de Palabras (P) y Colores (P), en esta tercera parte, el material presentado se dispone de la misma manera, a excepción de

que en este caso se mide la velocidad para nombrar el color de la tinta con la que se ha impreso nombres de colores incongruentes (Golden, 1978). Este es el denominado efecto interferencia o efecto *stroop* en el que se requiere de la inhibición de una respuesta sobreaprendida, en este caso la lectura, a favor de una respuesta menos habitual, además de mantener un patrón de acción ante la constante interferencia de otros estímulos, por lo que el rendimiento en esta prueba se considera una medida de funcionamiento ejecutivo que implica la capacidad de inhibición cognitiva (Peña-Casanova et al., 2004). El sujeto sigue disponiendo de 45 segundos para nombrar el máximo número posible de colores. La administración y corrección de la prueba se ha realizado utilizando la versión española (Golden, 2005). De esta manera, al obtener las tres medidas (C, P y PC) se calcula el grado de interferencia, el cual refleja la capacidad de los sujetos objeto de estudio de inhibir una respuestas automática, clasificar la información y reaccionar de forma selectiva a esa información mediante la siguiente fórmula:

$$PC - (C \times P) / C + P = \text{Interferencia}$$

El objetivo principal de la prueba se centra en la evaluación de la atención selectiva y la resistencia a la interferencia (Mathias y Wheaton, 2007; Peña-Casanova et al., 2004). Por otro lado, Spreen y Strauss (1998) hallaron con un intervalo de un mes, una fiabilidad test-retest por encima de 0.91 para el Stroop PC.

6.4.1.4. Memoria verbal.

Como habrá sido comprobado en la Tabla 14, para el cálculo de la variable global compuesta memoria verbal, fueron utilizados el sumatorio de palabras aprendidas en los ensayos de recuerdo libre inmediato, como tarea representativa de aprendizaje verbal, el recuerdo libre a corto plazo y el recuerdo libre a largo plazo, entendido este como la tarea probablemente más difícil de memoria verbal (Delis, Kramer, Kaplan, y Ober, 2000). No fueron incluidos la memoria de reconocimiento ni los índices relacionados con esta, así como tampoco las tareas de recuerdo con claves, al ser consideradas tareas en las que se provee de pistas para la recuperación del material supuestamente codificado (Delis, Kramer, Kaplan, y Ober, 1987). Por otro lado, la medida de memoria prospectiva tampoco fue incluida en el cálculo de la variable compuesta memoria verbal al ser esta considerada como una función disociada y separada del resto de componentes mnésicos (Salthouse et al., 2004).

6.4.1.4.1. Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense (TAVEC).

El Test de Aprendizaje Verbal de la Complutense (TAVEC; Benedet y Alejandre, 1998) es la adaptación española del California Verbal Learning Test (CVLT; Delis et al., 1987).

La estructura y diseño de la prueba, permite distinguir los tres procesos básicos implicados en el sistema mnésico: la codificación, el almacenamiento y la recuperación. De esta manera, se evalúa la capacidad de aprendizaje de material verbal, su recuerdo a

corto y a largo plazo, la mejora de este a través de ayuda semántica y la memoria de reconocimiento de la información presentada previamente.

Este test consta de tres listas; una primera o lista A contiene 16 ítems de cuatro categorías diferentes (diferentes tipos de fruta, especias, artículos de ropa y herramientas) que es presentada en cinco ocasiones consecutivas. Después de cada presentación, los sujetos son evaluados en base al número de palabras recordadas correctamente, puntuando de 0 a 16 en cada ensayo y de 0 a 80 en el total de los ensayos. El número de intrusiones, perseveraciones y el uso de estrategias seriales, agrupación en base al orden en que fueron presentadas y estrategias semánticas, de acuerdo a las cuatro categorías, durante el recuerdo también son contabilizadas. La segunda lista, o lista B, está compuesta también de 16 ítems, pero en este caso diferentes de los presentados en la lista A para causar así al sujeto un efecto de interferencia tras la administración de los cinco ensayos de aprendizaje de la lista A. Tras la administración de la lista B y su consecuente recuerdo, se evalúa el recuerdo libre a corto plazo (RL-CP) de la lista A pidiéndole al sujeto que evoque todas las palabras que recuerde de la lista que ha sido repetida en cinco ocasiones. Después de esta fase, se le facilita cada una de las cuatro claves semánticas en las que ésta se puede agrupar, registrando los ítems producidos tras cada clave, esto sería la evaluación del recuerdo con claves a corto plazo (RCI-CP). Después de un periodo de 20 minutos, durante el cual se administran otra serie de pruebas, libres de material verbal para no contaminar el recuerdo a largo plazo, es evaluado el recuerdo libre a largo plazo (RL-LP) y el recuerdo con claves semánticas a largo plazo (RCI-LP). Finalmente, se presenta una tercera lista formada por 44 palabras entre las cuales se encuentran las 16 correspondientes a la lista A que los sujetos deberán de identificar como medida de

memoria de reconocimiento respondiendo “sí” o “no”, dependiendo de si considera que dicha palabra pertenece a la lista A o lista diana. Entre el resto de palabras incluidas en la prueba de memoria de reconocimiento se incluyen dos palabras de cada una de las categorías semánticas que comparten la lista diana y la lista de interferencia o lista B, dos palabras de cada una de las categorías semánticas específicas de la lista de interferencia, una palabra “prototípica” de cada una de las cuatro categorías semánticas que integran las lista diana, ocho palabras relacionadas sólo fonéticamente con otras tantas palabras de la lista A y ocho palabras no relacionadas con ninguna lista. En esta fase de la evaluación mnésica, se registra tanto el número de aciertos como de falsos positivos para la realización del cálculo posterior del sesgo de respuesta e índice de discriminabilidad.

En la presente investigación fueron utilizadas las siguientes medidas proporcionadas por el TAVEC para el análisis de la memoria verbal:

- Número de aciertos total en los cinco ensayos de recuerdo inmediato
- Recuerdo libre y con claves a corto plazo
- Recuerdo libre y con claves a largo plazo
- Número de aciertos total en la prueba de memoria de reconocimiento
- Falsos positivos en la prueba de memoria de reconocimiento
- Índice de discriminabilidad total de la prueba de memoria de reconocimiento

Para el cálculo del índice de discriminabilidad total de la prueba de memoria de reconocimiento se utilizaron las siguientes ecuaciones matemáticas (Benedet y Alejandre, 1998):

$$\text{Índice de discriminabilidad} = 1 - (\text{Falsos positivos} + \text{omisiones} / 44) \times 100$$

En la adaptación realizada por Benedet y Alexandre (1998) calcularon los mismos índices y por el mismo procedimiento que los autores del CVLT. Esto permite comparar los resultados psicométricos del TAVEC con los del CVLT. La fiabilidad estimada para el test completo fue de 0.82 (error típico 4.88), el coeficiente alfa basado en las puntuaciones de las cuatro categorías fue de 0.80 (error típico 5.11), los valores obtenidos a partir del CVLT fueron, respectivamente, de 0.77 (error típico 4.42) y 0.74 (error típico 4.72). Asimismo, cabe destacar que esta prueba obtuvo una estructura factorial constituida por nueve factores, que explica en conjunto el 66.7% de la varianza total.

Por otro lado, es importante señalar que una de las novedades que en el presente estudio se ha tratado de introducir basándonos en la segunda edición del CVLT II (Delis et al., 2000) aún no adaptada al castellano, ha sido proporcionar dos subtipos adicionales de índices de discriminabilidad de la prueba de memoria de reconocimiento: la Discriminabilidad del Reconocimiento de Fuente (traducido del inglés *Source Recognition Discriminability*) y la Discriminabilidad del Reconocimiento Novel (tomado del inglés *Novel Recognition Discriminability*). En este sentido, la Discriminabilidad de Fuente reflejaría la capacidad para discriminar entre las 16 palabras de la lista A que tienen que ser reconocidas y las 16 palabras de la lista B que son incluidos en la tarea de reconocimiento de respuesta sí/no. Por otro lado, la Discriminabilidad Novel trata de obtener una medida de la capacidad para discriminar entre 16 palabras distractoras que no han sido previamente presentadas en la lista A ni en la lista B. De esta manera, al igual que en el CVLT II, tratamos de adaptar la

corrección de la prueba de reconocimiento a largo plazo para obtener los citados índices. Así pues, para realizar el cálculo del índice de Discriminabilidad de Fuente ya que el TAVEC no incluye las 16 palabras de la lista B en la prueba de reconocimiento, sino únicamente 8, se llevó a cabo una relación de proporcionalidad para así obtener una proporción equivalente a las 16 palabras de la lista A en el cálculo de los falsos positivos cometidos que luego serían utilizados en fórmula de discriminabilidad. A modo de ejemplo explicativo, si se el paciente identificase 3 de las palabras de la lista B como pertenecientes a la lista A (falsos positivos) se llevaría a cabo la siguiente proporcionalidad lineal:

$$\left. \begin{array}{l} 8 \rightarrow 3 \\ 16 \rightarrow X \end{array} \right\} X = 3 \times 16 / 8 = 6$$

Después, los 6 falsos positivos se utilizarían en la ecuación matemática para el cálculo de la Discriminabilidad de Fuente, pero a diferencia del total ítems que son incluidos en el TAVEC, esto es 44, para el cálculo del índice de Discriminabilidad Total, en este caso solo incluiríamos 32; la suma de las 16 palabras de la lista A y las 16 palabras de la lista B:

$$\text{Índice de discriminabilidad} = 1 - (\text{Falsos positivos} + \text{omisiones} / 32) \times 100$$

De igual manera, para realizar el cálculo del índice de Discriminabilidad Novel ya que el TAVEC no incluye 16 palabras distractoras que no han sido previamente presentadas en la lista A, sino únicamente 8, el mismo procedimiento fue llevado a cabo.

6.4.1.4.2. Prueba de memoria prospectiva del Rivermead Behavioral Memory Test.

Las dos pruebas de memoria prospectiva del Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT; Wilson, Cockburn, Baddeley y Hiorns, 1991) comprenden por un lado una tarea basada en un *evento*, y por otro una tarea basada en un *actividad* (Kliegel, Martin, McDaniel y Einstein, 2001).

De esta manera, la tarea basada en un *evento*, la cual implicaba a la relación entre evaluador y paciente, se denomina *Recordando una cita*. En esta prueba se prepara una alarma para que suene veinte minutos más tarde y se le dice al sujeto que deberá hacer una pregunta determinada cuando la alarma suene. La siguiente instrucción se provee antes de comenzar la evaluación neuropsicológica enfatizando la importancia de su óptima realización:

Voy a preparar este reloj para que suene dentro de veinte minutos (se muestra el reloj y se pone en marcha). Cuando suene tiene que preguntarme por un próxima cita. Debe de decir algo como por ejemplo: “¿puede decirme cuando volveremos a vernos?” O algo similar.

Una vez que la alarma haya sonado, si la persona no realiza la pregunta espontáneamente hay que dar la siguiente indicación: “¿Qué tenía que hacer al sonar la alarma?”. Si recuerda la pregunta espontáneamente se puntúa con dos puntos, si la recuerda con ayuda se le concede un punto, si por el contrario recuerda espontáneamente que tiene que preguntar algo pero no recuerda qué, se le concede un punto y si no recuerda nada cero puntos.

La tarea de memoria prospectiva basada en una *actividad* se lleva a cabo mediante la utilización de un objeto personal del paciente. En el RBMT esta tarea se denomina *Recordando un objeto personal escondido*. En esta tarea, se pide al sujeto un objeto personal y se esconde (por ejemplo en un cajón o armario). Se pide al sujeto que al final de la sesión reclame el objeto y recuerde dónde fue escondido. El objeto no debe de ser de valor. La siguiente instrucción se provee tras la consecución de la prueba

Recordando una cita:

Ahora, voy a esconder algún objeto personal suyo, aquí (señalando dónde se deja), al final de la sesión usted deberá pedírmelo tratando de recordar dónde lo he dejado. ¿Puede prestarme alguna de sus cosas como un peine, un lapicero o un pañuelo? Cuando yo diga “hemos acabado la evaluación”, deberá recordar pedírmelo y decirme dónde lo he dejado.

Al finalizar la evaluación se conceden 5 segundos para que el sujeto responda. Si este no recuerda espontáneamente en dicho tiempo que es lo que debía de hacer, se le dice “usted tenía que recordarme que le devolviera alguna cosa suya. ¿Recuerda que era?”.

La forma de puntuar la tarea de *Recordando un objeto* es la siguiente: si la persona recuerda espontáneamente dónde fue escondido el objeto además de que objeto se trata 2 puntos respectivamente. Si hay que proporcionarle la ayuda y recuerda dónde fue escondido el objeto además de que objeto se trata 1 punto respectivamente. Y si no recuerda ni dónde fue escondido ni de que objeto se trata, 0 puntos respectivamente.

Finalmente se suman los puntos obtenidos en ambas tareas pudiendo obtener un máximo de 6 puntos y un mínimo de 0.

6.4.1.5. Capacidad Viso-perceptual.

La variable global compuesta Capacidad Viso-perceptual, como habrá sido observado en la Tabla 14, ha sido compuesta a partir del JLO, de la Copia de Pentagónos del MMSE y del BFRT. Al igual que el resto de medidas incluidas para construir las variables globales, estas tres también siguieron una distribución normal y al tratarse todas ellas dominios diferentes de la capacidad viso-perceptual, las tres en conjunto fueron incluidas.

6.4.1.5.1. The Judgment of Line Orientation (JLO).

El Judgment of Line Orientation (JLO; Benton, Varney y Hamsher, 1978) valora la capacidad para estimar relaciones angulares entre segmentos lineales por comparación visual. El test está compuesto de 30 ítems. Cada uno de estos ítems estímulo muestra un par de líneas formando un ángulo que deben de ser emparejadas con el abanico de líneas *multiple-choice*, de la 1 a la 11, cada una separada por un ángulo de 18°, dispuestas en la tarjeta de comparación (ver Figura 7).

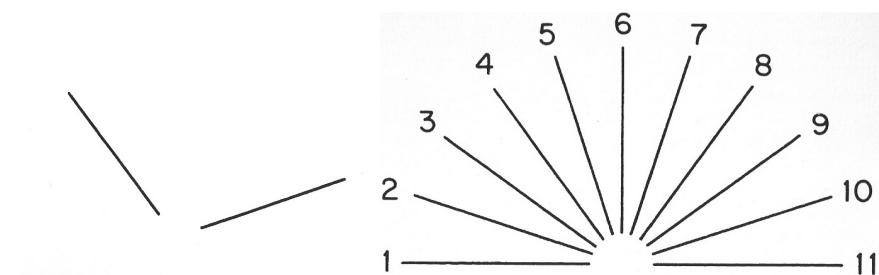


Figura 7. Ítem ejemplo del JLO.

La prueba tiene dos formatos, el H y el V, presentando los mismos ítems pero en diferente orden. En el presente estudio fue utilizado el formato H. Antes de comenzar con los ítems puntuables, la administración comienza con cinco ítems de entrenamiento o de prueba. De esta manera, se presenta la primera lámina con las dos líneas estímulo completas y de forma simultánea a las 11 líneas formando semicírculo. Ante estos estímulos, se le pide al sujeto que identifique entre las 11 líneas inferiores aquéllas que están en la misma posición y dirección que las dos líneas que observa en la parte superior. Si se realizan correctamente 2 de los 5 estímulos de prueba se procede de la misma manera con la administración de los 30 estímulos restantes. Se adjudica 1 punto por cada respuesta correcta y con cero si ambas o una de las líneas es incorrectamente identificada. La puntuación global del test es obtenida mediante la suma del número total de ítems en que ambas líneas han sido identificadas correctamente. De esta manera, el rango de puntuación se sitúa entre 0 y 30 puntos. La consistencia interna de la prueba es alta: 0.9 (Lezak et al., 2004, p. 390). La fiabilidad test-retest en sujetos mayores, al año de realizarse la prueba, presenta una correlación de 0.59 (Levin et al., 1991). Ha de apuntarse que es uno de los test más frecuentemente utilizados para valorar la capacidad visoespacial. Además, requiere una mínima respuesta motora.

Por otro lado, el análisis cualitativo del JLO tiene por objetivo analizar el tipo de errores individuales cometidos en la ejecución de la presente tarea visoespacial siguiendo la metodología descrita por Ska et al. (1990), ya aplicada por Finton et al. (1998) y Alegret et al. (2001) con pacientes diagnosticados de EP. Este análisis proveerá, además de la ya obtenida puntuación cuantitativa, una visión sobre la gravedad y tipología de la ejecución mostrada por los sujetos en el JLO, y por ende, en la habilidad visoespacial. Los tipos de errores se detallan en la Tabla 15. Después los porcentajes de errores cometidos por cada tipo son agrupados en base a la siguiente fórmula:

$$(\text{n}^\circ \text{ de errores en un tipo} / \text{n}^\circ \text{ total de errores}) \times 100$$

Tabla 15

Clasificación de los tipos de error propuestos por Ska et al. (1990).

| Error | Categoría | Significado |
|-------|---|--|
| QO | Error intracuadrante | Errores que se dan entre líneas del mismo cuadrante |
| QO1 | Error oblicuo intracuadrante | Una línea oblicua es confundida con otra línea oblicua del mismo cuadrante diferente únicamente por un espacio de 18° |
| QO2 | Error oblicuo intracuadrante | Una línea oblicua es confundida con otra línea oblicua del mismo cuadrante diferente por dos o tres espacios espacios de 18° |
| QO3 | Error oblicuo intracuadrante | Dos líneas oblicuas desplazadas uno o dos espacios en la misma dirección respetando el espacio inicial |
| QO4 | Error oblicuo intracuadrante | Dos líneas oblicuas desplazadas sin mantener el espacio inicial |
| H | Error horizontal | Una identificación incorrecta de una de las líneas horizontales 1u 1l |
| V | Error vertical | Una identificación incorrecta de la línea vertical 6 |
| IQO | Error oblicuo intercuadrante | Un desplazamiento de una línea desde un cuadrante al otro cuadrante |
| IQOH | Combinación entre un error intercuadrante y un error horizontal | Una combinación entre un error IQO y un error H |
| IQOV | Combinación entre un error intercuadrante y un error vertical | Una combinación entre un error IQO y un error V |

6.4.1.5.2. Copia de Pentagonos del MMSE.

El MMSE (Folstein et al., 1975) incluye la copia de dos pentágonos cruzados como ítem estándar de la prueba. Sin embargo, mediante la escala de corrección desarrollada por Bourke, Castleden, Stephen y Dennis (1995), ya utilizada por previos estudios con pacientes diagnosticados de EP (Cormack, Aarsland, Ballard y Tovee, 2004), la tarea de Copia de Pentágonos es implementada como medida visoconstructiva en la que se combina la percepción con la respuesta motora e inevitablemente ambas con un componente espacial (Lezak et al., 2004, p. 531).

Así pues, la Copia de los Pentagonos es realizada en un DIN A4 separado del resto del conjunto de ítems del MMSE. De esta manera, no aparece ni el nombre ni el diagnóstico de la persona evaluada, esto es, si es un paciente con EP y/o un sujeto perteneciente al grupo contraste. Por lo tanto, un evaluador ciego a la condición diagnóstica corrigió la tarea de Copia de pentágonos tal y como ha sido anteriormente citado siguiendo el sistema de puntuación de Bourke et al. (1995) dónde 6 representa una copia perfecta y 1 la más baja (ver Tabla 16).

Tabla 16

Sistema de puntuación de la Copia de Pentágonos de Bourke et al. (1995)

| Puntos | Instrucciones para puntuar la copia |
|--------|--|
| 6 | Copiados correctamente |
| 5 | Dos figuras cruzadas siendo al menos una de ellas una pentágono, o líneas adicionales que unen dos pentágonos |
| 4 | Dos figuras dibujadas y cruzadas |
| 3 | Dos figuras no cruzadas |
| 2 | Una figura dibujada cerrada |
| 1 | Líneas que no forman una figura cerrada, dibujadas dentro de una figura o que no se realiza el intento de realizarlo |

6.4.1.5.3. The Benton Facial Recognition Test (BFRT).

El Benton Facial Recognition Test (BFRT; Benton, Hamsher, Varney y Spreen, 1983) es una prueba en la que el sujeto empareja vistas frontales de rostros idénticos, vistas frontales con vistas laterales y vistas frontales bajo diferentes condiciones de luz (ver Figura 8). El test original consta de 22 tarjetas estímulo a través de las cuales deben realizarse 54 emparejamientos separados. En seis de los ítems únicamente se requiere un único emparejamiento y en los 16 restantes se requiere la realización de tres emparejamientos de una misma fotografía (Lezak et al., 2004, p. 393). Así pues, al sujeto que se pretende evaluar se le presenta la primera fotografía estímulo y se le pide que reconozca cual de las 6 fotografías que le acompañan corresponde a la misma persona. A partir del séptimo ítem o fotografía, se le pide al sujeto que identifique las tres fotografías que corresponden con el ítem estímulo. Se da 1 punto por cada respuesta correcta pudiendo obtener hasta un total de 54.

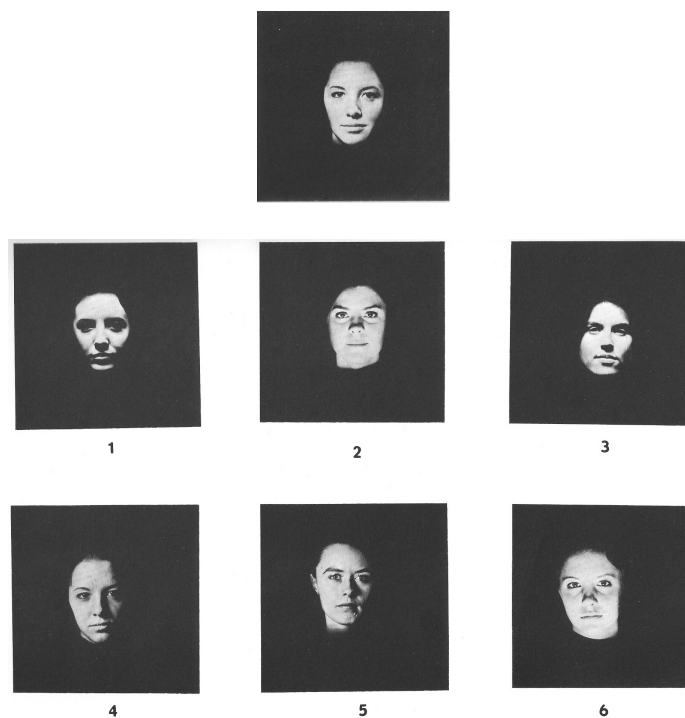


Figura 8. Ítem ejemplo del BFRT.

Es un test principalmente desarrollado para examinar la habilidad visoperceptiva para reconocer rostros libre de componente mnésico (Spreen y Strauss 1991). La fiabilidad test-retest en sujetos de la tercera edad ha sido hallada en un 0.60.

6.4.2. Evaluación neuropsiquiátrica: instrumentos y variables neuropsiquiátricas.

6.4.2.1. Inventario Neuropsiquiátrico (NPI).

El Inventario Neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory*; NPI; Cummings et al, 1994) tiene como finalidad evaluar y obtener información acerca de la presencia de psicopatología o manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con trastornos cerebrales, más frecuentemente en demencias, y además determinar la frecuencia e intensidad de esta sintomatología.

Contiene un listado de 12 alteraciones neuropsiquiátricas; delirios, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora aberrante, sueño/conductas nocturnas y apetito y hábitos alimenticios. La administración de este inventario debe ser realizado por un clínico debidamente entrenado a un allegado, familiar o cuidador del paciente. Inicialmente se pregunta sobre la existencia del síntoma y, si la respuesta es positiva, se evalúa la frecuencia y la intensidad del mismo. También se recoge información sobre la molestia que produce en el familiar.

La puntuación de cada subtest se calcula multiplicando la frecuencia (1-4) por la gravedad (1-3), y la suma de todos ellos permite obtener la puntuación total; intervalo entre 0 y 144. El alfa de Cronbach para la fiabilidad total es de un 0.88 (Cummings et al,

1994). El NPI presenta una alta fiabilidad interobservador situada en el 0.93 y una fiabilidad test-retest de 0.79 para la frecuencia y 0.86 para la gravedad (Vilalta-Franch et al., 1999).

Es importante señalar que a partir de las medidas de depresión/disforia y apatía/indiferencia de la presente prueba, ambos síntomas comunes dentro del perfil psicopatológico entre los pacientes con EP (Cummings, 1992; Hanagasi y Emre, 2005; Hantz et al., 1994), se construyó una medida global compuesta que fue denominada *Sintomatología Depresiva* la cual mostró una α de Cronbach de 0.87, demostrando una alta consistencia interna.

6.4.3. Evaluación de las actividades instrumentales de la vida diaria: instrumentos y variables asociadas a las mismas.

6.4.3.1. El Cuestionario de Actividad Funcional

El Cuestionario de Actividad Funcional (*Functional Activities Questionnaire*; FAQ; Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance y Filos, 1982), es un cuestionario que valora funcionalidad, y específicamente, la capacidad para llevar a cabo actividades instrumentales de la vida diaria que se suponen afectadas en las fases iniciales del deterioro cognitivo.

Consta de once ítems que deben de ser cumplimentados por un cuidador o un familiar, debiendo escoger entre cuatro posibles respuestas en relación a la capacidad que tiene el paciente para realizar actividades. Los ítems a contestar son los siguientes:

- Manejar su propio dinero.
- Realizar sólo la compra de alimentos, ropa etc.
- Prepararse sólo café o té.
- Hacer sólo la comida.
- Estar al corriente de las noticias de su entorno.
- Prestar atención a las noticias de la radio, prensa y discutirlos.
- Recordar fechas determinadas (cumpleaños, aniversarios...)
- Manejar su propia medicación.
- Viajar sólo fuera de su entorno.
- Saludar apropiadamente a sus amistades.
- Salir a la calle sólo sin peligro.

Las puntuaciones para cada ítem se especifican de acuerdo a:

- 0 Normal; nunca lo hizo pero podría hacerlo sólo.
- 1 Con dificultad pero se maneja solo; o nunca lo hizo y si tuviera que hacerlo ahora tendría dificultad.
- 2 Necesita ayuda (pero lo hace).
- 3 Dependiente (no puede realizarlo).

Si la puntuación total alcanzada es inferior a 6 puntos, se considera normal, si es superior o igual a 6 nos indica que existe algún tipo de alteración en las actividades instrumentales de la vida diaria.

6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En un primer momento antes de comenzar con el análisis de los datos en cuestión, se analizó la distribución normal de cada una de las variables estudiadas en el presente estudio mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables que no siguieron una distribución normal se trataron de transformar mediante las indicación propuestas por Field (2005) con el objeto de utilizar a posteriori pruebas paramétricas. Las variables que no pudieron ser transformadas fueron examinadas mediante la utilización de pruebas no paramétricas.

Para comprobar la no existencia de diferencias significativas en las variables de apareamiento entre el grupo de pacientes y los sujetos neurológicamente sanos, en la variables continuas la prueba *t*-student para muestras independientes y la prueba de χ^2 para las variables categóricas fueron utilizadas.

En el mismo sentido, debido a la ausencia de diferencias significativas en las variables de apareamiento entre ambos grupos, no existió la necesidad de controlar a posteriori ninguna de las variables ya apuntadas anteriormente. Así pues, como primer análisis general respecto a las diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre el grupo contraste y el grupo de pacientes con EP fueron evaluadas mediante una *t*-student para las variables cuya distribución normal había sido comprobada y la aplicación de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para aquellas que no seguían una distribución normal.

Con objeto de analizar las diferencias existentes en el conjunto de variables estudiadas entre el grupo clínico y el grupo contraste, así como las diferencias existentes entre los subgrupos clínicos conformados, las siguientes pruebas paramétricas fueron utilizadas: el Análisis Multivariante de la Varianza (MANOVA) tomando en consideración el cumplimiento de cada uno de sus supuestos. Así pues, tras comprobar la normalidad multivariante mediante la asunción de la normalidad univariante de cada una de las variables dependientes, tal y como ha sido apuntado con anterioridad, el test de Levene para la comprobación de igualdad de varianzas de las variables dependientes fue analizado como paso previo a la comprobación del supuesto de igualdad de las matrices de covarianza.

En caso de que no se cumpliesen los requisitos para poder aplicar la MANOVA, el análisis de varianza (ANOVA) era llevado a cabo, incluyendo el análisis *post hoc* de Tukey cuando los resultados del ANOVA indicaban diferencias significativas al comparar más de dos grupos. El análisis de covarianza (ANCOVA) fue utilizado en aquellos análisis en los que una variable debía de ser controlada a posteriori, acompañado del procedimiento de Sidak para comparaciones múltiples.

Por otro lado, para comprobar diferencias significativas en variables con una distribución no normal entre los grupos estudiados, la prueba no paramétrica para k muestras independientes de Kruskal-Wallis, que se basa en la comparación de medianas, fue utilizada. En este sentido, cuando se hallaron diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba Kruskal-Wallis en la que eran comparados más de dos grupos, se efectuaron comparaciones múltiples por parejas a posteriori (*post hoc*), aplicando la prueba de la U de Mann-Whitney (prueba no paramétrica para comparar

medias de dos grupo independientes) aplicando la corrección de Bonferroni mediante la cual solo se consideran significativos aquellos valores de $p < 0.05/k$, donde 0.05 es el error “ α ” global y “ k ” el número de comparaciones efectuadas (Field, 2005, p. 550).

Para la obtención de una medida objetiva de los tamaños del efecto, los coeficientes de correlación r de Pearson y *Eta* cuadrado fueron analizados tomando como referencia los criterios sugeridos por Cohen (1988, 1992) sobre que constituye un amplio o reducido efecto.

Con objeto de analizar las asociaciones existentes entre las diferentes variables continuas con distribución normal, el coeficiente de correlación de Pearson fue implementado. Para el estudio de las asociaciones existentes en alguna de las variables que no siguiese una distribución normal, la Rho de Spearman fue empleada. Tras este primer paso, en función de las diferentes hipótesis planteadas, las variables neuropsicológicas que obtuvieron correlaciones significativas con variables clínicas o demográficas y que mostraron diferencias estadísticas significativas entre el grupo clínico y el contraste, establecido en al menos un nivel de significación bilateral estadística de $p < .05$, fueron incluidas en un posterior análisis de regresión como variables predictoras o criterio.

De esta manera, el análisis de regresión lineal múltiple por pasos hacia delante, controlando la influencia que podía ejercer la edad o la inteligencia cristalizada fue escogido. Para cada variable neuropsicológica, la edad fue introducida y mantenida en el paso o bloque 1 y el resto de variables clínicas y sociodemográficas eran introducidas en el paso o bloque 2 mediante el proceso de selección hacia delante con una p para

entrar en el modelo igual a 0.05 y una p para salir igual a 0.10, previo comprobación de no existencia de multicolinealidad.

Respecto al método utilizado para comprobar el posible efecto mediador de una variable, el método de análisis mediacional más común implementado en la investigación psicológica fue llevado a cabo (Baron y Kenny, 1986) siguiendo los criterios y recomendaciones establecidos por Frazier, Tix y Barron (2004). De acuerdo con esta metodología y criterios, por medio de cuatro pasos, ejecutados a través de tres regresiones lineales, se halla el posible efecto mediador de una variable en la relación entre una variable predictora y una variable criterio. De esta manera, en el primer paso el predictor debe asociarse significativamente con la variable criterio. En el segundo paso, el predictor debe asociarse significativamente a la variable mediadora. El tercer paso muestra como la posible variable mediadora se relaciona con la variable criterio, cuando el efecto de la variable predictora está controlado. El paso final nos muestra que la fuerza de la relación existente entre el predictor y la variable criterio se reduce significativamente cuando la variable mediadora es introducida en el modelo. Si la variable mediadora media plenamente la relación resultando ser un mediador perfecto, el efecto de la variable predictora será igual a 0. Por otro lado, si la relación entre la variable predictora y criterio se mantiene significativa, este hecho sugeriría que la variable mediadora actúa como un mediador parcial.

En este mismo sentido, el test de Sobel (Sobel, 1982, 1988) fue utilizado para comprobar la significación de los efectos indirectos mostrados a través de la metodología desarrollada por Baron y Kenny.

Finalmente, en los casos en los que las variables neuropsicológicas tenían escalas diferentes, se representaron sus puntuaciones Z. Estas puntuaciones corresponden a la conversión de las puntuaciones de cada prueba o test a una misma escala, con media 0 y desviación estándar 1. Consecuentemente, las medidas compuestas se constituyeron mediante el cálculo de la media de las puntuaciones z estandarizadas de las pruebas que tuviesen por objetos evaluar el mismo dominio cognitivo. Posteriormente se comprobó la consistencia interna de cada medida compuesta a través del cálculo del α de Cronbach correspondiente.

El total de análisis realizados fueron llevados a cabo mediante la utilización del SPSS versión 15.0 para Windows.

7. RESULTADOS

7.1. DIFERENCIAS EN EL RENDIMIENTO DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS ENTRE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LAS PERSONAS NEUROLÓGICAMENTE SANAS.

En un primer momento, tal y como ya ha sido recogido en el apartado de los *Participantes* correspondiente al capítulo de la *Metodología*, se comprobó la ausencia de diferencias significativas en las variables de apareamiento entre el grupo clínico y contraste, esto es: sexo, edad, dominancia manual (*Handedness*), nivel educativo, CI premórbido y subtest Vocabulario del WAIS III (Véase de nuevo Tabla 12).

7.1.1. Análisis del perfil neuropsicológico de los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y las personas neurológicamente sanas.

El perfil neurocognitivo del grupo clínico y el grupo contraste puede observarse en la Figura 9. Mediante el Análisis Multivariante de la Varianza (MANOVA) llevado a cabo, se hallaron diferencias significativas en los cuatro índices neuropsicológicos analizados: velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual. En este sentido, tras la indicación de la prueba de Box de la violación de la igualdad de las matrices de covarianzas, M de Box = 60.19, $p < .001$, la traza de Pillai, en lugar de la Lambda de Wilks (Tabachnick y Fidell, 1996), fue utilizada para comprobar la significación multivariante. De esta manera, pudo observarse como el grupo clínico en comparación con el grupo contraste rindió significativamente por debajo en el conjunto de dominios cognitivos estudiados, traza de Pillai = .15, $F(4, 97) = 4.10$, $p = .004$.

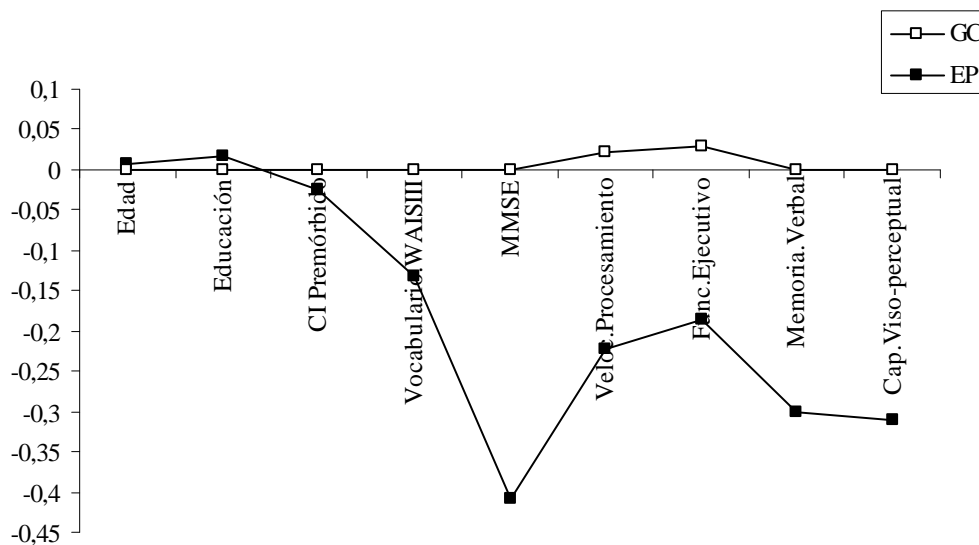


Figura 9. Perfil neurocognitivo (puntuaciones z) de las personas diagnosticadas de EP-ND y las personas neurológicamente sanas.

7.1.2. Análisis del rendimiento diferencial entre los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y las personas neurológicamente sanas en las pruebas empleadas en la evaluación neuropsicológica.

La Tabla 17 muestra las características y diferencias significativas encontradas entre ambas muestras en el rendimiento de las diferentes pruebas que conformaron la evaluación de los dominios cognitivos estudiados. En este sentido, el grupo de pacientes rindió peor en todos y cada uno de los dominios cognitivos examinados a través del protocolo de evaluación neuropsicológico diseñado para el presente estudio tal y como se había planteado en la primera hipótesis. A pesar de ello, en contra de lo planteado por la presente hipótesis, dentro de ciertas capacidades cognitivas como es el caso del funcionamiento ejecutivo, no se obtuvo un menor rendimiento significativo en todas y cada una de las tareas del dominio ejecutivo por parte de los pacientes. De esta manera,

no se obtuvieron diferencias significativas en: los diferentes índices del FPT, la fluidez verbal semántica y el Stroop Interferencia. De igual manera, en referencia a la memoria verbal, a pesar de que la muestra clínica rindió significativamente por debajo de lo esperado en todas las áreas exploradas, ambos grupos no se diferenciaron significativamente en el rendimiento en memoria de reconocimiento y memoria prospectiva. Por otro lado, en el dominio visoperceptivo, a pesar de existir una tendencia hacia un rendimiento más bajo en el grupo clínico, en el BFRT este no fue suficiente como para reflejar diferencias significativas entre ambos grupos. Respecto a los tamaños del efecto obtenidos, se tomaron en consideración las sugerencias realizadas por Cohen (1988, 1992) para la interpretación de los mismos. Así pues, según dichas estimaciones, las diferencias obtenidas entre los grupos en la práctica totalidad de las pruebas examinadas fueron muy bajas, explicándose menos del 1% de la varianza total. Sin embargo, para el recuerdo libre a corto plazo, el recuerdo libre a largo plazo, el recuerdo libre con claves a largo plazo y en los índices de memoria de reconocimiento, falsos positivos y discriminabilidad respectivamente, se obtuvieron tamaños algo más amplios (de $\eta^2 = 0.10$ a $r = -0.22$). Por otro lado, la estimación de las diferencias entre el grupo clínico y contraste para el funcionamiento cognitivo global medido a través del MMSE fue alto, $r = -0.40$, teniendo en consideración el contexto de estudio clínico en el que nos encontramos.

Tabla 17

Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes con EP y el grupo contraste formado por personas neurológicamente sanas mediante el uso del Análisis de Varianza (ANOVA) y el test no paramétrico Kruskal-Wallis

| Dominio Cognitivo | EP (n = 52) | | GC (n = 52) | | gl | F | valor p | η^2 |
|------------------------------|-------------------|----|-------------------|----|--------|--------|---------|--------------------|
| | Media \pm DT | n | Media \pm DT | n | | | | |
| Funcionamiento Cog. Global | | | | | | | | |
| MMSE | 28.33 \pm 1.68 | 52 | 29.50 \pm 0.80 | 52 | 1 | 16.88* | <.001* | -0.40 ^o |
| Atención y Proc. Información | | | | | | | | |
| TMT-A | 75.42 \pm 58.70 | 38 | 52.41 \pm 20.55 | 46 | 1, 82 | 6.17 | .015* | 0.07 |
| Stroop-P | 81.83 \pm 19.45 | 52 | 90.35 \pm 14.33 | 52 | 1, 102 | 6.46 | .013* | 0.06 |
| Stroop-C | 54.04 \pm 14.86 | 52 | 61.31 \pm 10.63 | 52 | 1, 102 | 8.23 | .005* | 0.07 |
| Funcionamiento Ejecutivo | | | | | | | | |
| WAIS-III Matrices | 9.29 \pm 5.69 | 52 | 11.88 \pm 5.73 | 52 | 1, 102 | 5.37 | .022* | 0.05 |
| FPT-Correctas | 18.79 \pm 8.73 | 52 | 21.58 \pm 8.56 | 52 | 1, 102 | 2.70 | .103 | 0.03 |
| FPT-% Correctas | 87.16 \pm 12.17 | 52 | 89.83 \pm 10.58 | 52 | 1 | 1.55* | .213 | -0.12 ^o |
| FPT-Perseveraciones | 2.46 \pm 2.9 | 52 | 2.58 \pm 3.18 | 52 | 1 | 0.02* | .889 | -0.01 ^o |
| FPT-% Perseveraciones | 15.4 \pm 18.52 | 52 | 12.45 \pm 14.92 | 52 | 1 | 0.80* | .371 | -0.08 ^o |
| TFVs | 18.44 \pm 6.98 | 52 | 20.77 \pm 5.14 | 52 | 1, 102 | 3.74 | .056 | 0.03 |
| TFVf | 14.29 \pm 6.70 | 52 | 17.02 \pm 4.65 | 52 | 1, 102 | 5.82 | .018* | 0.05 |
| TFVs+f | -0.21 \pm 1.02 | 52 | 0.21 \pm 0.69 | 52 | 1, 102 | 6.03 | .016* | 0.06 |
| Stroop-PC | 29.02 \pm 10.8 | 52 | 33.77 \pm 9.19 | 52 | 1, 102 | 5.83 | .018* | 0.05 |
| Stroop Interferencia | -3.27 \pm 6.11 | 52 | -2.51 \pm 7.47 | 52 | 1, 102 | 0.33 | .568 | 0.00 |
| Memoria | | | | | | | | |
| Total Correctas ensayos 1-5 | 41.60 \pm 12.58 | 52 | 47.23 \pm 6.64 | 52 | 1, 102 | 8.15 | .005* | 0.07 |
| RL-CP | 7.58 \pm 3.37 | 52 | 9.46 \pm 2.17 | 52 | 1, 102 | 11.46 | .001* | 0.10 |
| RCl-CP | 8.85 \pm 2.88 | 52 | 10.40 \pm 2.02 | 52 | 1, 102 | 10.19 | .002* | 0.09 |
| RL-LP | 8.13 \pm 3.28 | 52 | 10.04 \pm 2.34 | 52 | 1, 102 | 11.58 | .001* | 0.10 |
| RCl-LP | 8.90 \pm 2.82 | 52 | 10.77 \pm 2.27 | 52 | 1, 102 | 13.82 | <.001* | 0.12 |
| Reconocimiento | 13.83 \pm 1.89 | 52 | 14.17 \pm 1.54 | 52 | 1 | 0.55* | .457 | -0.07 ^o |
| Recon. Falsos Positivos | 2.88 \pm 2.59 | 52 | 1.62 \pm 1.34 | 52 | 1 | 4.85* | .028* | -0.21 ^o |
| Recon. Discriminabilidad | 88.56 \pm 7.31 | 52 | 92.15 \pm 4.43 | 52 | 1 | 5.18* | .023* | -0.22 ^o |
| Mem. Prospectiva (RBMT) | 3.93 \pm 1.23 | 46 | 4.42 \pm 0.83 | 47 | 1 | 3.66* | .056 | -0.14 ^o |
| Capacidad Viso-perceptual | | | | | | | | |
| JLO | 17.71 \pm 7.48 | 52 | 21.31 \pm 4.90 | 52 | 1, 102 | 8.41 | .005* | 0.08 |
| Copia Pentagonos | 5.22 \pm 1.15 | 52 | 5.84 \pm 0.31 | 52 | 1, 102 | 14.29 | <.001* | 0.12 |
| BFRT | 41.40 \pm 5.57 | 52 | 43.31 \pm 5.13 | 52 | 1, 102 | 3.28 | .073 | 0.03 |

Notas. EP = Enfermedad de Parkinson; GC = Grupo Contraste; DT = Desviación típica; gl = Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; η^2 = Tamaño del efecto Eta cuadrado; MMSE = Mini Mental State Examination; TMT-A = Trail Making Test; Stroop-P = Stroop Palabras; Stroop-C = Stroop Colores; WAIS-III Matrices = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; FPT-Correctas = Five Point Test número de correctas; FPT-% Correctas = Five Point Test Porcentaje de correctas; FPT-Perseveraciones = Five Point Test número de perseveraciones; FPT-% Perseveraciones = Five Point Test Porcentaje de perseveraciones; TFVs = Test de Fluidez Verbal Semántica; TFVf = Test de Fluidez Verbal Fonológica; TFVs+f = Puntuación conjunta de las pruebas de fluidez verbal; Stroop PC = Stroop Palabras-Colores; RL-CP = Recuerdo Libre a Corto Plazo; RCl-CP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RL-LP = Recuerdo Libre a Largo Plazo; RCl-LP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RBMT = Rivermead Behavioral Memory Test; JLO = Judgment of Line Orientation; BFRT = Benton Facial Recognition Test.

(*) Los valores señalados con este signo representan la χ^2 del test no paramétrico Kruskal-Wallis

(^o) Los valores señalados con este signo representan los tamaños del efecto r calculados a partir del test Mann-Whitney para las variables que no siguen una distribución normal

* $p < .05$

7.2. DIFERENCIAS EN EL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO ENTRE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE, LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DISFUNCIÓN COGNITIVA Y LAS PERSONAS NEUROLÓGICAMENTE SANAS.

Las características clínicas y demográficas y las respectivas diferencias entre los grupos estudiados, esto es, pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve (EP-DCL), pacientes con enfermedad de Parkinson sin disfunción cognitiva (EP-NDCL) y sujetos neurológicamente sanos que conforman el grupo contraste (GC), están resumidas en la Tabla 18.

Los tres grupos se diferenciaron de forma significativa respecto a la edad. Los pacientes con EP-DCL eran significativamente más mayores que el grupo de pacientes EP-NDCL comprobado mediante el análisis *post hoc* Tukey ($p < .001$) y el GC ($p = .015$). En el mismo sentido, el grupo de personas sanas era más mayor que el grupo EP-NDCL ($p = .015$). Respecto a las variables relacionadas con la reserva cognitiva; los años de educación, el CI premórbido y el rendimiento en el de subtest Vocabulario del WAIS III, los pacientes con EP-DCL se diferenciaron significativamente en poseer un menor número de años de educación ($p = .017$) comparado con el grupo EP-NDCL y una significativa menor puntuación en el subtest Vocabulario ($p < .001$) comparado con ambos grupos libres de disfunción cognitiva ($p < .001$). Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas respecto al CI premórbido a pesar de que en el grupo EP-DCL este era menor.

Tabla 18

Características clínicas, demográficas, neuropsiquiátricas y cognitivo generales en los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y el GC

| | EP-DCL (n=22) | | EP-NDCL (n=26) | | GC (n= 52) | | gl | Estadístico | Valor p | Comparaciones Post hoc |
|-------------------------------------|----------------|----|----------------|-----|----------------|--|-------|------------------------|---------|------------------------|
| | media ± DT | | media ± DT | | media ± DT | | | | | |
| Edad, años | 74.32 ± 6.76 | | 62.46 ± 9.05 | | 68.23 ± 8.73 | | 2, 97 | F = 11.81 | <.001* | EP-DCL > EP-NDCL < GC |
| Educación, años | 8.59 ± 2.68 | | 11.50 ± 3.42 | | 10 ± 3.98 | | 2, 97 | F = 3.93 | .023* | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| CI premórbido | 115.63 ± 17.61 | | 125.51 ± 17.44 | | 121.59 ± 18.02 | | 2, 97 | F = 1.85 | .162 | EP-DCL = EP-NDCL = GC |
| WAIS-III Vocabulario | 25.32 ± 13.34 | | 41.46 ± 14.86 | | 37.29 ± 12.63 | | 2, 97 | F = 9.38 | <.001* | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| MMSE | 28.09 ± 1.74 | | 28.88 ± 1.31 | | 29.50 ± 0.80 | | 2 | χ ² = 15.92 | <.001* | EP-NDCL = EP-DCL < GC |
| Edad de Inicio | 69.64 ± 7.29 | | 57.50 ± 9.71 | | - | | 1, 46 | F = 23.24 | <.001* | - |
| Años de Evolución | 4.68 ± 3.61 | | 4.63 ± 4.57 | | - | | 1, 46 | F = 0.02 | .969 | - |
| FAQ | 1.95 ± 1.73 | | 0.50 ± 0.95 | | - | | 1 | χ ² = 11.28 | .001* | - |
| NPI | 19.19 ± 16.62 | | 6.70 ± 10.49 | | - | | 1 | χ ² = 10.82 | .001* | - |
| Sintomatología depresiva | 0.35 ± 1.06 | | -0.33 ± 0.44 | | - | | 1, 46 | F = 8.91 | .005* | - |
| Estrés emocional | 11.81 ± 8.23 | | 5.26 ± 7.30 | | - | | 1, 42 | F = 7.83 | .008* | - |
| Estadio Hoehn y Yahr | | | | | | | | | | |
| Estadio I | 6 | 27 | 11 | 42 | | | 2 | χ ² = 1.59 | .45 | |
| Estadio II | 10 | 46 | 11 | 42 | | | | | | |
| Estadio III | 6 | 27 | 4 | 16 | | | | | | |
| Predominio | | | | | | | | | | |
| Tremórico | 17 | 77 | 16 | 62 | | | 1 | χ ² = 1.37 | .241 | |
| Rígido-Acinético | 5 | 23 | 10 | 38 | | | | | | |
| Inicio sintomatología parkinsoniana | | | | | | | | | | |
| Hemicuerpo unilateral derecho | 10 | 45 | 8 | 31 | | | 2 | χ ² = 1.28 | .527 | |
| Hemicuerpo unilateral izquierdo | 10 | 45 | 16 | 61 | | | | | | |
| Bilateral | 2 | 10 | 2 | 8 | | | | | | |
| Hª Trastorno Depresivo pasado | | | | | | | | | | |
| Presencia | 1 | 5 | 5 | 19 | | | 1 | χ ² = 2.35 | .125 | |
| Ausencia | 21 | 95 | 21 | 81 | | | | | | |
| Hª Trastorno Sensoperceptivo | | | | | | | | | | |
| Presencia alucinaciones visuales | 1 | 5 | 0 | 0 | | | 2 | χ ² = 3.78 | .151 | |
| Pseudoalucinaciones | 2 | 9 | 0 | 0 | | | | | | |
| Ausencia | 19 | 86 | 26 | 100 | | | | | | |

Notas. EP-DCL = Enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve; EP-NDCL = Enfermedad de Parkinson sin deterioro cognitivo leve; GC = Grupo Contraste; DE = Desviación Estandar; gl= Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; WAIS-III Vocabulario = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; MMSE = Mini Mental State Examination; FAQ = Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer; NPI = Inventario Neuropsiquiátrico.

*p < .05

Por otro lado, los dos grupos diagnosticados de EP no se diferenciaron en su funcionamiento cognitivo global evaluado mediante la utilización del MMSE. Sin embargo, al realizar los contrastes a *posteriori* mediante la *U* Mann-Whitney, se hallaron diferencias significativas entre el grupo EP-DCL y el GC ($p < .001$).

En referencia al análisis llevado a cabo con las variables clínicas, puede comprobarse como en el grupo de pacientes que padecía de deterioro cognitivo el inicio de la enfermedad fue más tardío al compararlo con el grupo EP-NDCL. A pesar de ello, respecto a los años de evolución de la enfermedad, no se obtuvieron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con EP.

Los datos de los dos grupos conformados con los pacientes diagnosticados de EP no se diferenciaron respecto a las proporciones en la gravedad de la enfermedad, el tipo de predominio sintomatológico parkinsoniano, el hemisferio corporal en el que comenzaron los signos parkinsonianos y la historia de trastorno depresivo pasado y sensorial.

La evaluación de la sintomatología neuropsiquiátrica general y depresiva, detectó una mayor afectación psiquiátrica entre los pacientes con EP-DCL en comparación con los pacientes que no sufrían de disfunción cognitiva alguna. En el mismo sentido, el estrés vivido es mayor en el caso de familiares de pacientes con disfunción cognitiva. Cuando se comparan las puntuaciones obtenidas en la entrevista estructurada de estrés emocional del NPI con familiares de pacientes sin deterioro cognitivo leve. Además, los pacientes diagnosticados de DCL, a pesar de cumplir como criterio de inclusión la conservación de las actividades básicas de la vida diaria,

obtuvieron una significativa mayor puntuación en comparación con los pacientes EP-NDCL en el cuestionario FAQ.

7.2.1. Análisis del perfil neuropsicológico de los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve, sin deterioro cognitivo leve y las personas neurológicamente sanas.

Mediante el uso del análisis de covarianza (ANCOVA) con la edad como covariable, principal variable demográfica en la que se hallaron diferencias significativas en los tres grupos analizados, se examinó las diferencias existentes entre los tres perfiles neuropsicológicos mostrados por los tres grupos (ver Figura 10). En este sentido, se encontraron diferencias significativas en el perfil mostrado por los grupos en la velocidad de procesamiento de la información $F(2, 94) = 16, p < .001, \eta^2 = 0.25$, en el funcionamiento ejecutivo $F(2, 94) = 14.78, p < .001, \eta^2 = 0.24$, en la memoria verbal $F(2, 94) = 20.35, p < .001, \eta^2 = 0.30$ y en la capacidad viso-perceptual $F(2, 94) = 15.38, p < .001, \eta^2 = 0.25$.

En contra de la segunda hipótesis planteada, las comparaciones Post hoc no mostraron diferencias significativas entre el perfil neurocognitivo de los dos grupos supuestamente intactos, incluyendo el funcionamiento ejecutivo. De esta manera no se hallaron diferencias en la velocidad de procesamiento de la información ($p = .99$, ajuste Sidak), en el funcionamiento ejecutivo ($p = .99$, ajuste Sidak), en la memoria verbal ($p = .98$, ajuste Sidak) y en la capacidad visoperceptual ($p = .73$, ajuste Sidak). A pesar de ello, ambos grupos cognitivamente intactos sí se diferenciaron respecto de la ejecución mostrada por los pacientes con DCL.

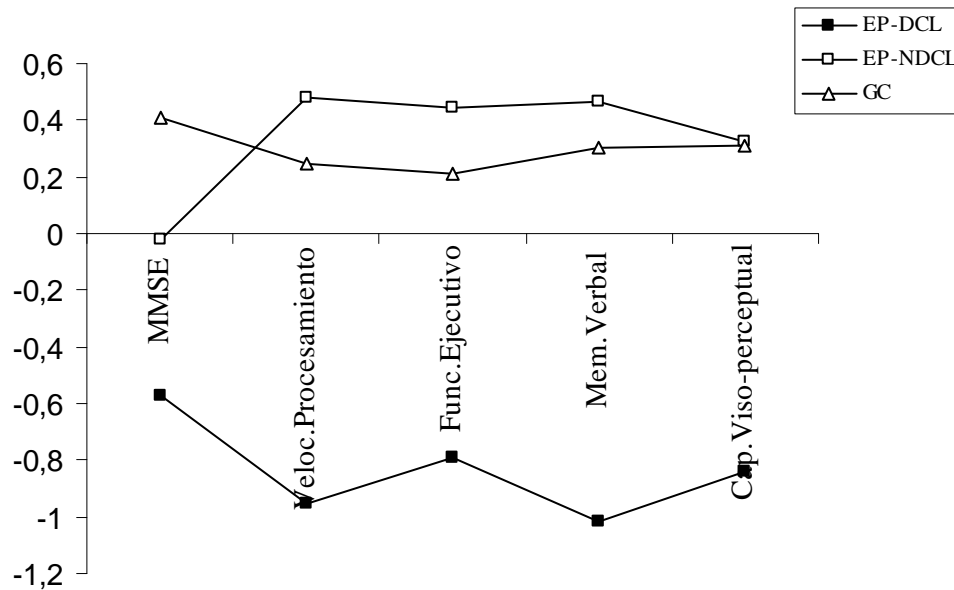


Figura 10. Perfil neurocognitivo (puntuaciones z) de las personas diagnosticadas de EP-DCL, EP-NDCL y las personas neurológicamente sanas.

Por otro lado, como consecuencia de la mayor sintomatología neuropsiquiátrica, (ver Tabla 18) existente entre los pacientes con EP-DCL comparados con el grupo EP-NDCL, se comprobó la influencia de la sintomatología depresiva mediante el análisis de covarianza en el rendimiento de las cuatro áreas analizadas: velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual. Al utilizar la puntuación referente a la sintomatología depresiva como covariable, no se halló efecto significativo alguno de esta, para ninguno de los cuatro índices neuropsicológicos estudiados: $F(1, 43) = 0.72, p = .401$ para el rendimiento en velocidad de procesamiento; $F(1, 43) = 1.04, p = .314$ para el funcionamiento ejecutivo; $F(1, 43) = 0.04, p = .857$ para la memoria verbal; y $F(1, 43) = 1.10, p = .301$ para el rendimiento en capacidad viso-perceptual.

7.2.2. Análisis del rendimiento diferencial entre los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve, sin deterioro cognitivo leve y las personas neurológicamente sanas en las pruebas empleadas en la evaluación neuropsicológica

Los resultados de las características y diferencias obtenidas en el protocolo de evaluación neuropsicológico implementado, están resumidas en la Tabla 19 para aquellas variables con una distribución normal y en la Tabla 20 para aquellas que no la siguieron y que esta no pudo ser transformada. Así pues, las diferencias en el rendimiento neuropsicológico de las variables con una distribución normal fueron valoradas mediante el uso de la ANCOVA con la edad como covariable, ya que esta fue la principal variable demográfica en la que se hallaron diferencias significativas en los tres grupos analizados. Sin embargo, debido a limitaciones en metodología estadística, las siete variables que no siguieron una distribución normal fueron analizadas mediante el uso de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis sin poder covariar la edad. En este sentido, los resultados obtenidos a partir de este análisis serán tomados en consideración con cierta cautela.

De esta manera, al comparar los grupos que no padecían de disfunción cognitiva con el grupo EP-DCL, este mostró un deterioro significativo en el rendimiento de la práctica totalidad de pruebas utilizadas en la evaluación neuropsicológica. Sin embargo, respecto al funcionamiento ejecutivo, a pesar de haber realizado por parte del grupo EP-DCL un menor número de diseños correctos y un mayor número de perseveraciones en la prueba FPT, estas no llegaron a diferenciarse de forma significativa con las realizadas

por el resto de grupos. Al igual que ocurrió con el índice de interferencia de la prueba Stroop o con la memoria de reconocimiento.

Tabla 19

Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes diagnosticados de EP-DCL, EP-NDCL y el GC formado por personas sanas mediante el uso del Análisis de Covarianza (ANCOVA)

| Dominio Cognitivo | EP-DCL (n=22) | | EP-NDCL (n =26) | | GC (n= 52) | | gl | F | valor p | η^2 | Comparaciones Post hoc |
|------------------------------|--------------------|----|-------------------|----|-------------------|----|-------|-------|---------|----------|------------------------|
| | Media \pm DT | n | Media \pm DT | n | Media \pm DT | n | | | | | |
| Atención y Proc. Información | | | | | | | | | | | |
| TMT-A | 108.87 \pm 80.77 | 15 | 49.86 \pm 15.88 | 21 | 52.41 \pm 20.55 | 46 | 2, 78 | 9.95 | <.001* | 0.20 | EP-DCL > EP-NDCL = GC |
| Stroop-P | 69.82 \pm 18.09 | 22 | 94.04 \pm 13.04 | 26 | 90.35 \pm 14.33 | 52 | 2, 96 | 11.22 | <.001* | 0.19 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| Stroop-C | 43.64 \pm 9.95 | 22 | 64.77 \pm 10.99 | 26 | 61.31 \pm 10.63 | 52 | 2, 96 | 17.16 | <.001* | 0.26 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| Funcionamiento Ejecutivo | | | | | | | | | | | |
| WAIS-III Matrices | 6.27 \pm 2.89 | 22 | 12.88 \pm 5.47 | 26 | 11.88 \pm 5.73 | 52 | 2, 96 | 4.97 | .009* | 0.09 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| FPT-Correctas | 15.45 \pm 6.41 | 22 | 22.85 \pm 8.93 | 26 | 21.58 \pm 8.56 | 52 | 2, 96 | 1.56 | .215 | 0.03 | EP-DCL = EP-NDCL = GC |
| TFVs | 14.64 \pm 5.15 | 22 | 22.65 \pm 6.06 | 26 | 20.77 \pm 5.14 | 52 | 2, 96 | 7.69 | .001* | 0.14 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| TFVf | 10.27 \pm 4.34 | 22 | 18.27 \pm 6.15 | 26 | 17.02 \pm 4.65 | 52 | 2, 96 | 11.14 | <.001* | 0.19 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| TFVs+f | -0.86 \pm 0.63 | 22 | 0.47 \pm 0.87 | 26 | 0.21 \pm 0.6 | 52 | 2, 96 | 13.36 | <.001* | 0.22 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| Stroop-PC | 22.82 \pm 7.57 | 22 | 36.19 \pm 8.26 | 26 | 33.77 \pm 9.19 | 52 | 2, 96 | 8.06 | .001* | 0.14 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| Stroop Interferencia | -3.78 \pm 5.47 | 22 | -1.99 \pm 6.14 | 26 | -2.51 \pm 7.47 | 52 | 2, 96 | 0.13 | .881 | 0.00 | EP-DCL = EP-NDCL = GC |
| Memoria | | | | | | | | | | | |
| Total Correctas ensayos 1-5 | 33.59 \pm 8.96 | 22 | 50.15 \pm 9.76 | 26 | 47.23 \pm 6.64 | 52 | 2, 96 | 19.19 | <.001* | 0.29 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| RL-CP | 5.32 \pm 2.29 | 22 | 9.96 \pm 2.42 | 26 | 9.46 \pm 2.17 | 52 | 2, 96 | 22.89 | <.001* | 0.32 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| RCl-CP | 6.95 \pm 2.42 | 22 | 10.69 \pm 1.99 | 26 | 10.40 \pm 2.02 | 52 | 2, 96 | 18.58 | <.001* | 0.28 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| RL-LP | 6.27 \pm 2.99 | 22 | 10.19 \pm 1.92 | 26 | 10.04 \pm 2.34 | 52 | 2, 96 | 15.58 | <.001* | 0.24 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| RCl-LP | 7.27 \pm 2.21 | 22 | 10.81 \pm 1.85 | 26 | 10.77 \pm 2.27 | 52 | 2, 96 | 17.28 | <.001* | 0.26 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| Capacidad Viso-perceptual | | | | | | | | | | | |
| JLO | 14.05 \pm 7.45 | 22 | 22.19 \pm 3.61 | 26 | 21.31 \pm 4.90 | 52 | 2, 96 | 10.15 | <.001* | 0.17 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| Copia Pentagonos (MMSE) | 4.77 \pm 1.22 | 22 | 5.75 \pm 0.51 | 26 | 5.84 \pm 0.31 | 52 | 2, 96 | 15.73 | <.001* | 0.25 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| BFRT | 38.59 \pm 5.24 | 22 | 43.96 \pm 4.82 | 26 | 43.31 \pm 5.13 | 52 | 2, 96 | 3.42 | .037* | 0.07 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |

Notas. EP-DCL = Enfermedad de Parkinson con Deterioro Cognitivo Leve; EP-NDCL = Enfermedad de Parkinson sin Deterioro Cognitivo Leve; GC = Grupo Contraste; DT = Desviación típica; gl= Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; η^2 = Tamaño del efecto Eta cuadrado; TMT-A = Trail Making Test; Stroop-P = Stroop Palabras; Stroop-C = Stroop Colores; WAIS-III Matrices = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; FPT-Correctas = Five Point Test número de correctas; TFVs = Test de Fluidez Verbal Semántica; TFVf = Test de Fluidez Verbal Fonológico; TFVs+f = Puntuación conjunta de las pruebas de fluidez verbal; Stroop PC = Stroop Palabras-Colores; RL-CP = Recuerdo Libre a Corto Plazo; RCl-CP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RL-LP = Recuerdo Libre a Largo Plazo; RCl-LP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; JLO = Judgment of Line Orientation; BFRT = Benton Facial Recognition Test.

*p < .05

Tabla 20

Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes diagnosticados de EP-DCL, EP-NDCL y el GC formado por personas sanas en las variables que no siguen una distribución normal mediante el uso de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis

| Dominio Cognitivo | EP-DCL (n=22) | | EP-NDCL (n =26) | | GC (n= 52) | | gl | χ^2 | valor <i>p</i> | Tamaño del efecto | Comparaciones Post hoc |
|--------------------------|-------------------|----------|------------------|----------|-------------------|----------|----|----------|----------------|-------------------|------------------------|
| | Media \pm DT | <i>n</i> | Media \pm DT | <i>n</i> | Media \pm DT | <i>n</i> | | | | | |
| Funcionamiento Ejecutivo | | | | | | | | | | | |
| FPT-% Correctas | 83.08 \pm 10.98 | 22 | 92.61 \pm 8.57 | 26 | 89.83 \pm 10.58 | 52 | 2 | 11.61 | .003* | 0.20 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| FPT-Perseveraciones | 3.18 \pm 3.11 | 22 | 1.81 \pm 2.74 | 26 | 2.58 \pm 3.18 | 52 | 2 | 3.34 | .189 | -0.13 | EP-DCL = EP-NDCL = GC |
| FPT-% Perseveraciones | 20.55 \pm 18.83 | 22 | 8.42 \pm 11.36 | 26 | 12.46 \pm 14.92 | 52 | 2 | 7.98 | .019* | -0.24 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| Memoria | | | | | | | | | | | |
| Reconocimiento | 13.14 \pm 2.27 | 22 | 14.35 \pm 1.41 | 26 | 14.17 \pm 1.54 | 52 | 2 | 4.08 | .130 | 0.13 | EP-DCL = EP-NDCL = GC |
| Recon. Falsos Positivos | 3.50 \pm 2.11 | 22 | 1.73 \pm 2.30 | 26 | 1.62 \pm 1.34 | 52 | 2 | 15.44 | <.001* | -0.25 | EP-DCL > EP-NDCL = GC |
| Recon. Discriminabilidad | 85.72 \pm 6.75 | 22 | 92.27 \pm 5.90 | 26 | 92.15 \pm 4.43 | 52 | 2 | 16.54 | <.001* | 0.27 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |
| Mem. Prospectiva (RBMT) | 3.31 \pm 1.11 | 19 | 4.60 \pm 0.71 | 25 | 4.42 \pm 0.83 | 47 | 2 | 20.33 | <.001* | 0.17 | EP-DCL < EP-NDCL = GC |

Notas. EP-DCL = Enfermedad de Parkinson con Deterioro Cognitivo Leve; EP-NDCL = Enfermedad de Parkinson sin Deterioro Cognitivo Leve; GC = Grupo Contraste; DT = Desviación típica; gl= Grados de libertad; valor *p* = nivel de probabilidad; FPT-% Correctas = Five Point Test Porcentaje de correctas; FPT-Perseveraciones = Five Point Test número de perseveraciones; FPT-% Perseveraciones = Five Point Test Porcentaje de perseveraciones;

Tamaño del efecto *r* calculado a partir del test Mann-Whitney

**p* < .05

Respecto a los tamaños del efecto, siguiendo las indicaciones de Cohen (1988), las diferencias encontradas entre los grupos cognitivamente intactos y el grupo con DCL fueron bajas para la velocidad de procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo y la capacidad viso-perceptual y entre bajas y moderadas para la memoria verbal evaluada a través del TAVEC. Sin embargo, debido al contexto clínico en el que nos encontramos, las diferencias halladas en el rendimiento de la prueba de memoria verbal, y concretamente en el RL-CP, podrían ser consideradas moderadas y/o altas. Así pues, el tamaño de las diferencias encontradas en las pruebas de memoria verbal estudiadas en función de los grupos comparados, esto es, pacientes con EP sin tomar en consideración su posible disfunción cognitiva leve comparados con personas neurológicamente sanas, o pacientes con DCL comparados con pacientes sin disfunción cognitiva alguna y personas sanas, pueden ser visualmente observadas en las Figuras 11 y 12.

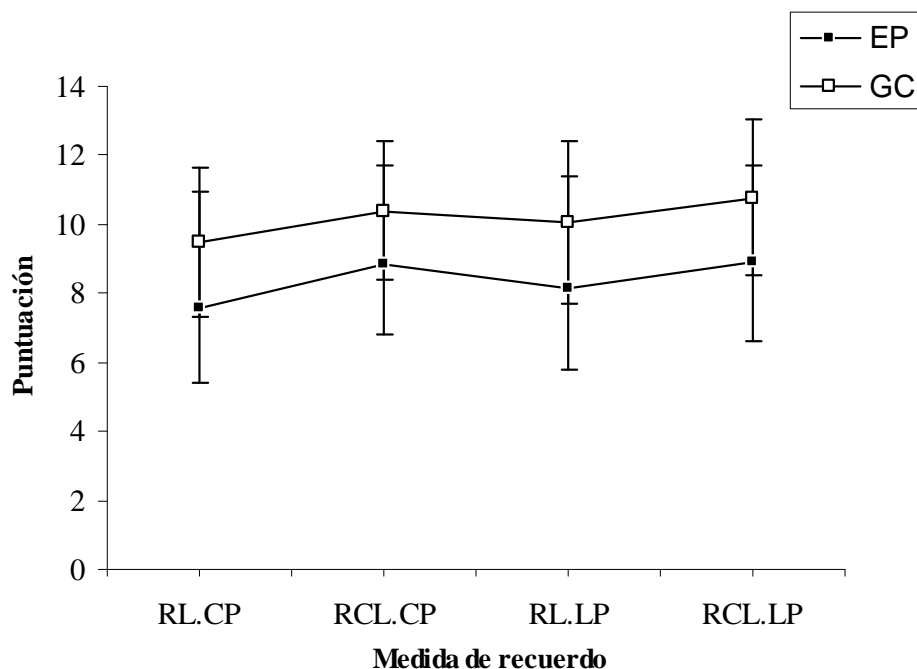


Figura 11. Ejecución en las prueba de recuerdo libre a corto plazo (RL-CP), recuerdo libre a corto plazo con claves semánticas (RCL-CP), recuerdo libre a largo plazo (RL-LP) y recuerdo a largo plazo con claves semánticas (RCL-LP) del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y las personas neurológicamente sanas del grupo contraste (GC).

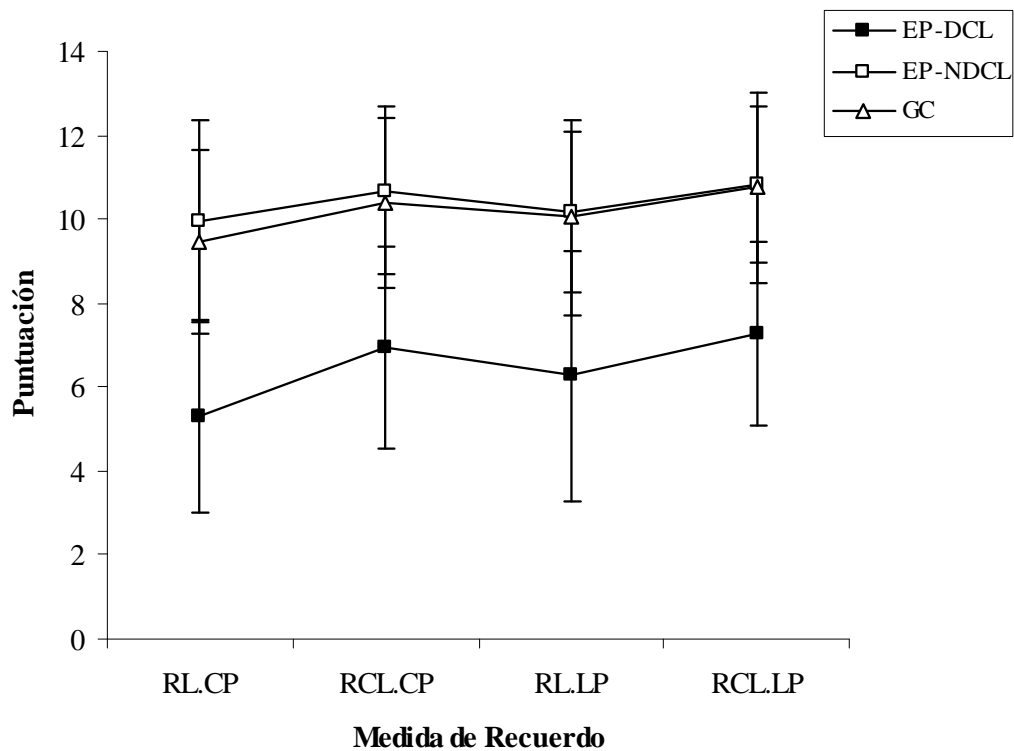


Figura 12. Ejecución en las prueba de recuerdo libre a corto plazo (RL-CP), recuerdo libre a corto plazo con claves semánticas (RCL-CP), recuerdo libre a largo plazo (RL-LP) y recuerdo a largo plazo con claves semánticas (RCL-LP) del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo leve (EP-DCL), los pacientes con enfermedad de Parkinson y sin deterioro cognitivo leve (EP-NDCL) y las personas neurológicamente sanas del grupo contraste (GC).

Es importante destacar que entre el grupo de personas neurológicamente sanas y el grupo EP-NDCL no se obtuvieron diferencias significativas en la ejecución de ninguna de las tareas neuropsicológicas que conformaban el protocolo de evaluación tal y como fue prevista en la hipótesis planteada.

7.3. RELACIÓN ENTRE EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y LAS VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA.

7.3.1. Comparación de las tres muestras clínicas en base a la escala de Hoehn y Yahr.

En primer lugar se realizó una comparación de los tres grupos clínicos pertenecientes a los tres primeros estadios de la escala de Hoehn-Yahr (H-Y; Hoehn y Yahr, 1967) en relación a variables clínicas y sociodemográficas mediante la realización de una ANOVA. Los resultados están resumidos en la Tabla 21. Como puede observarse, los tres grupos clínicos no se diferenciaron significativamente en edad, en la edad de inicio de la enfermedad, ni en las puntuaciones obtenidas en el NPI global y la subescala de estrés emocional y molestias que refieren los familiares de primer grado de los pacientes. Sin embargo, en lo referente a las siguientes variables sociodemográficas: nivel educativo, CI premórbido y vocabulario WAIS-III se obtuvieron diferencias significativas. El análisis *post hoc* de Tukey reveló diferencias significativas en años de escolaridad entre el grupo clínico H-Y 1 y el grupo clínico H-Y 3 ($p = .029$) así como en el CI premórbido ($p = .003$). Por el contrario, el análisis *post hoc* puso de relieve la no existencia de diferencias significativas en el subtest vocabulario del WAIS III, así como en los años de evolución de la enfermedad entre las tres muestras clínicas. En relación a la actividad funcional medida a través del FAQ, al realizar los contrastes a *posteriori* mediante la *U* Mann-Whitney, se hallaron diferencias significativas entre el grupo H-Y 1 y H-Y 3 ($p = .006$).

Tabla 21

Resumen del análisis de las variables clínicas y sociodemográficas de las tres muestras clínicas agrupadas en base a la escala Hoehn-Yahr

| | H-Y1 (n=17) | | H-Y2 (n=22) | | H-Y3 (n=13) | | gl | Estadístic. | p |
|------------------------|----------------|----|----------------|----|----------------|----|-------|-----------------------|-------|
| | Media ± DT | n | Media ± DT | n | Media ± DT | n | | | |
| Edad, años | 64.41 ± 10.61 | 17 | 69.27 ± 10.09 | 22 | 71.92 ± 7.20 | 13 | 2, 49 | F = 2.41 | .101 |
| Educación, años | 11.29 ± 3.65 | 17 | 10.64 ± 4.11 | 22 | 7.77 ± 1.30 | 13 | 2, 49 | F = 4.21 | .021* |
| CI premórbido | 129.84 ± 16.51 | 17 | 121.15 ± 18.23 | 22 | 107.92 ± 13.79 | 13 | 2, 49 | F = 6.38 | .003* |
| WAIS-III Vocabulario | 37.06 ± 15.87 | 17 | 36.27 ± 17.23 | 22 | 23.77 ± 13.24 | 13 | 2, 49 | F = 3.19 | .049* |
| Edad de Inicio | 60.41 ± 10.66 | 17 | 65 ± 11.16 | 22 | 64.85 ± 8.37 | 13 | 2, 49 | F = 1.09 | .344 |
| Años de Evolución | 3.94 ± 2.02 | 17 | 4.01 ± 3.04 | 22 | 7.45 ± 6.53 | 13 | 2, 49 | F = 3.74 | .031* |
| FAQ | 0.71 ± 1.45 | 17 | 1.45 ± 1.99 | 22 | 3.46 ± 3.18 | 13 | 2 | χ ² = 9.86 | .007* |
| NPI | 11.93 ± 17.19 | 17 | 11.43 ± 14.27 | 22 | 16.33 ± 11.24 | 13 | 2 | χ ² = 3.11 | .211 |
| Estrés emocional (NPI) | 8.93 ± 9.29 | 15 | 6.81 ± 6.56 | 21 | 11.58 ± 9 | 12 | 2, 45 | F = 1.33 | .274 |

Notas. H-Y = Hoehn-Yahr; DT = Desviación Típica; gl= Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; WAIS-III Vocabulario = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Vocabulario; FAQ = Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer; NPI = Inventario Neuropsiquiátrico.

*p < .05

Como resultado de las diferencias obtenidas entre los tres subgrupos clínicos agrupados en función de la escala Hoehn-Yahr, para la realización de la comparación del rendimiento cognitivo entre los tres grupos clínicos, se llevó a cabo un análisis de covarianza (ANCOVA) con el objeto de controlar estadísticamente la influencia del nivel educativo y comprobar las diferencias existentes en las medidas neuropsicológicas estudiadas (ver Tabla 22). Por otro lado, a pesar de las dificultades para controlar estadísticamente los años de educación como covariable en el análisis de aquellas variables con una distribución no normal, la comparación del rendimiento en las variables neuropsicológicas no normales fue llevado a cabo mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Estas están resumidas en una tabla independiente para poder diferenciarlas de aquellos análisis en los que el nivel educativo fue controlado (ver Tabla 23).

Como puede comprobarse en la Tabla 22 de resultados, a excepción de las diferencias obtenidas en el subtest Matrices del WAIS-III y BFRT, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las medidas neuropsicológicas analizadas entre los tres subgrupos clasificados en base a nivel de gravedad de la enfermedad una vez controlado el nivel educativo. A pesar de ello, las comparaciones Post hoc mostraron que en la tarea de reconocimiento de caras (BFRT), ni siquiera las diferencias halladas entre el grupo correspondiente al estadio H-Y1 y al H-Y3 ($p = .083$, ajuste Sidak) fueron suficientes como para hallar una significación estadística. Sin embargo, en la prueba de Matrices, el análisis Post hoc reveló un significativo peor rendimiento mostrado por el grupo clasificado en el estadio H-Y3 en comparación con el H-Y1 ($p = .042$, ajuste Sidak) y H-Y2 ($p = .016$, ajuste Sidak) respectivamente. Se calculó el tamaño del efecto y a pesar de hallar bajas diferencias para la prueba de Matrices, $\eta^2 = 0.16$, siguiendo las orientaciones de Cohen (1988), debe tomarse en consideración tal y como ha sido anteriormente apuntado, el contexto clínico en el que se centra el presente estudio.

Respecto a las variables neuropsicológicas que no seguían una distribución normal, únicamente las diferencias encontradas entre el mayor número de falsos positivos realizados en la prueba de memoria de reconocimiento por parte del grupo H-Y3 en comparación con los pacientes clasificados en el segundo estadio fueron significativas al realizar los contrastes a *posteriori* mediante la *U* Mann-Whitney ($p = .006$).

Tabla 22

Comparación del rendimiento cognitivo de las tres muestras clínicas agrupadas en base a la escala Hoehn-Yahr mediante el uso del Análisis de Covarianza (ANCOVA)

| Dominio Cognitivo | H-Y1 (n=17) | | H-Y2 (n=22) | | H-Y3 (n=13) | | gl | F | valor p | η^2 | Comparaciones Post hoc |
|------------------------------|-------------------|----|-------------------|----|--------------------|----|-------|------|---------|----------|------------------------|
| | Media \pm DT | n | Media \pm DT | n | Media \pm DT | n | | | | | |
| Atención y Proc. Información | | | | | | | | | | | |
| TMT-A | 64.38 \pm 32.60 | 13 | 66 \pm 64.15 | 16 | 108.11 \pm 71.07 | 9 | 2, 34 | 0.95 | .395 | 0.05 | |
| Stroop-P | 88.47 \pm 21.29 | 17 | 81.82 \pm 18.84 | 22 | 73.15 \pm 15.45 | 13 | 2, 48 | 0.75 | .476 | 0.03 | |
| Stroop-C | 59.71 \pm 14.85 | 17 | 54 \pm 13.83 | 22 | 46.69 \pm 14.36 | 13 | 2, 48 | 1.17 | .318 | 0.05 | |
| Funcionamiento Ejecutivo | | | | | | | | | | | |
| WAIS-III Matrices | 11.06 \pm 5.06 | 17 | 10.91 \pm 5.95 | 22 | 4.23 \pm 2.20 | 13 | 2, 48 | 4.61 | .015* | 0.16 | H-Y1 = H-Y2 > H-Y3 |
| FPT-Correctas | 21.12 \pm 8.97 | 17 | 20.23 \pm 8.76 | 22 | 13.31 \pm 6.19 | 13 | 2, 48 | 0.88 | .420 | 0.03 | |
| TFVs | 20.71 \pm 6.72 | 17 | 18.95 \pm 7.67 | 22 | 14.62 \pm 4.52 | 13 | 2, 48 | 0.69 | .505 | 0.03 | |
| TFVf | 16.71 \pm 6.89 | 17 | 14.82 \pm 7.07 | 22 | 10.23 \pm 3.68 | 13 | 2, 48 | 1.22 | .305 | 0.05 | |
| TFVs+f | 0.18 \pm 0.95 | 17 | -0.12 \pm 1.13 | 22 | -0.86 \pm 0.54 | 13 | 2, 48 | 1.29 | .284 | 0.05 | |
| Stroop-PC | 31.53 \pm 8.92 | 17 | 30.32 \pm 11.89 | 22 | 23.54 \pm 9.87 | 13 | 2, 48 | 0.36 | .702 | 0.01 | |
| Stroop Interferencia | -3.88 \pm 5.24 | 17 | -1.97 \pm 6.52 | 22 | -4.6879 \pm 6.47 | 13 | 2, 48 | 0.76 | .473 | 0.03 | |
| Memoria | | | | | | | | | | | |
| Total Correctas ensayos 1-5 | 43.94 \pm 15.02 | 17 | 42.77 \pm 12.22 | 22 | 36.54 \pm 8.53 | 13 | 2, 48 | 0.45 | .639 | 0.02 | |
| RL-CP | 8.35 \pm 3.97 | 17 | 7.73 \pm 3.12 | 22 | 6.31 \pm 2.78 | 13 | 2, 48 | 0.54 | .586 | 0.02 | |
| RCl-CP | 9.06 \pm 3.19 | 17 | 9.18 \pm 2.87 | 22 | 8 \pm 2.48 | 13 | 2, 48 | 0.18 | .834 | 0.01 | |
| RL-LP | 8.71 \pm 3.27 | 17 | 7.95 \pm 3.41 | 22 | 7.69 \pm 3.22 | 13 | 2, 48 | 0.20 | .821 | 0.01 | |
| RCl-LP | 9.35 \pm 3.29 | 17 | 9.09 \pm 2.87 | 22 | 8 \pm 1.87 | 13 | 2, 48 | 0.30 | .739 | 0.01 | |
| Capacidad Viso-perceptual | | | | | | | | | | | |
| JLO | 19.59 \pm 5.49 | 17 | 19.18 \pm 7.02 | 22 | 12.77 \pm 8.7 | 13 | 2, 48 | 1.69 | .194 | 0.07 | |
| Copia Pentagonos (MMSE) | 5.58 \pm 0.54 | 17 | 5.45 \pm 0.89 | 22 | 4.34 \pm 1.65 | 13 | 2, 48 | 3.16 | .051 | 0.12 | |
| BFRT | 44.42 \pm 4.73 | 17 | 40.77 \pm 4.98 | 22 | 38.54 \pm 6.01 | 13 | 2, 48 | 3.65 | .047* | 0.12 | H-Y1 = H-Y2 = H-Y3 |

Notas. . H-Y = Hoehn-Yahr; DT = Desviación típica; gl= Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; η^2 = Tamaño del efecto Eta cuadrado; TMT-A = Trail Making Test; Stroop-P = Stroop Palabras; Stroop-C = Stroop Colores; WAIS-III Matrices = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; FPT-Correctas = Five Point Test número de correctas; TFVs = Test de Fluidez Verbal Semántica; TFVf = Test de Fluidez Verbal Fonológico; TFVs+f = Puntuación conjunta de las pruebas de fluidez verbal; Stroop PC = Stroop Palabras-Colores; RL-CP = Recuerdo Libre a Corto Plazo; RCl-CP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RL-LP = Recuerdo Libre a Largo Plazo; RCl-LP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; JLO = Judgment of Line Orientation; BFRT = Benton Facial Recognition Test.

*p < .05

Tabla 23

Comparación del rendimiento cognitivo entre de las tres muestras clínicas agrupadas en base a la escala Hoehn-Yahr en las variables que no logran una distribución normal mediante el uso de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis

| Dominio Cognitivo | H-Y1 (n=17) | | H-Y2 (n =22) | | H-Y3 (n= 13) | | gl | χ^2 | valor <i>p</i> | Tamaño del efecto | Comparaciones Post hoc |
|--------------------------|------------------|----------|-------------------|----------|-------------------|----------|----|----------|-------------------|----------------------|------------------------|
| | Media \pm DT | <i>n</i> | Media \pm DT | <i>n</i> | Media \pm DT | <i>n</i> | | | | | |
| Funcionamiento Ejecutivo | | | | | | | | | | | |
| FPT-% Correctas | 91.50 \pm 7.44 | 17 | 85.79 \pm 13.31 | 22 | 83.78 \pm 14.26 | 13 | 2 | 3.20 | .202 | 0.20 | |
| FPT-Perseveraciones | 2.12 \pm 2.23 | 17 | 3 \pm 3.74 | 22 | 2 \pm 1.91 | 13 | 2 | 0.18 | .912 | 0 | |
| FPT-% Perseveraciones | 10 \pm 9.38 | 17 | 18.03 \pm 21.40 | 22 | 17.96 \pm 21.87 | 13 | 2 | 1.05 | .592 | 0.13 | |
| Memoria | | | | | | | | | | | |
| Reconocimiento | 13.71 \pm 2.17 | 17 | 13.59 \pm 1.79 | 22 | 14.38 \pm 1.66 | 13 | 2 | 1.70 | .427 | 0.10 | |
| Recon. Falsos Positivos | 2.88 \pm 2.62 | 17 | 2 \pm 2.20 | 22 | 4.38 \pm 2.66 | 13 | 2 | 7.20 | .027* | 0.20 | H-Y1 = H-Y2 < H-Y3 |
| Recon. Discriminabilidad | 88.20 \pm 9.22 | 17 | 89.93 \pm 5.80 | 22 | 86.71 \pm 6.87 | 13 | 2 | 1.49 | .476 | 0.11 | |
| Mem. Prospectiva (RBMT) | 4.35 \pm 1.06 | 17 | 3.89 \pm 1.37 | 18 | 3.36 \pm 1.12 | 11 | 2 | 2.69 | .260 | -0.03 | |

Notas. . H-Y = Hoehn-Yahr; DT = Desviación típica; gl= Grados de libertad; valor *p* = nivel de probabilidad; *r* = Tamaño del efecto calculados a partir del test Mann-Whitney; FPT-% Correctas = Five Point Test Porcentaje de correctas; FPT-Perseveraciones = Five Point Test número de perseveraciones; FPT-% Perseveraciones = Five Point Test Porcentaje de perseveraciones.

Tamaño del efecto *r* calculado a partir del test Mann-Whitney

**p* < .05

7.3.2. Comparación de las dos muestras subclínicas agrupadas en base al predominio de la sintomatología parkinsoniana.

En un primer momento se realizó la comparación de ambas muestras clínicas formadas en base al predominio tremórico y rígido-acinético de la enfermedad en relación a las variables sociodemográficas y clínicas mediante una ANOVA (ver Tabla 24).

Tabla 24

Resumen del análisis de las variables clínicas y sociodemográficas de las muestras clínicas agrupadas en base a la predominancia parkinsoniana

| | Tremórico (n = 35) | | Rígido-Acinético (n = 17) | | gl | Estadíst. | Valor p |
|------------------------|--------------------|----|---------------------------|----|-------|-----------------------|---------|
| | Media ± DT | n | Media ± DT | n | | | |
| Edad, años | 68.77 ± 10.31 | 35 | 67.47 ± 9.28 | 17 | 1, 50 | F = 0.19 | .662 |
| Educación, años | 9.71 ± 3.24 | 35 | 11 ± 4.43 | 17 | 1, 50 | F = 1.41 | .241 |
| CI premórbido | 118.25 ± 18.10 | 35 | 125.69 ± 18.36 | 17 | 1, 50 | F = 1.92 | .172 |
| WAIS-III Vocabulario | 31.26 ± 15.25 | 35 | 37.82 ± 18.68 | 17 | 1, 50 | F = 1.83 | .182 |
| Edad de Inicio | 63.83 ± 10.77 | 35 | 62.71 ± 9.86 | 17 | 1, 50 | F = 0.13 | .719 |
| Años de Evolución | 4.95 ± 3.74 | 35 | 4.63 ± 5.09 | 17 | 1, 50 | F = 0.07 | .798 |
| FAQ | 1.37 ± 2.27 | 35 | 2.41 ± 2.59 | 17 | 2 | χ ² = 4.14 | .042* |
| NPI | 14.97 ± 16.61 | 35 | 8.88 ± 8.37 | 17 | 2 | χ ² = 0.33 | .567 |
| Estrés emocional (NPI) | 9.10 ± 8.611 | 31 | 7.88 ± 7.48 | 17 | 1, 46 | F = 0.24 | .627 |

Notas. DT = Desviación Típica; gl = Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; WAIS-III Vocabulario = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Vocabulario; FAQ = Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer; NPI = Inventario Neuropsiquiátrico.

*p < .05

Dicha ANOVA puso de manifiesto la ausencia de diferencias significativas entre ambos grupos en las variables sociodemográficas y clínicas incluidas, a excepción de una significativo mayor deterioro en la actividad funcional hallado en el grupo de pacientes con predominancia rígido-acinética medido a través del FAQ.

Una vez comprobada la ausencia de diferencias clínicas y sociodemográficas entre ambos grupos en el resto de variables de apareamiento, el siguiente paso fue comparar el rendimiento a lo largo de los diferentes dominios cognitivos entre el subgrupo tremórico y el rígido-acinético mediante la realización de un análisis de varianza (ANOVA) para las variables con una distribución normal y la prueba de Kruskal-Wallis para aquellas que no la siguiesen.

Como puede comprobarse en la Tabla 25, en contra de la hipótesis planteada, en el conjunto de variables estudiadas no fueron encontradas diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 25

Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes con predominancia Tremórica y predominancia Rígido-Acinética mediante el uso del Análisis de Varianza (ANOVA) y el test no paramétrico Kruskal-Wallis

| Dominio Cognitivo | Tremórico (n = 35) | | Rígido-Acinético (n = 17) | | gl | F | valor p | η^2 |
|------------------------------|--------------------|----|---------------------------|----|-------|-------|---------|----------|
| | Media \pm DT | n | Media \pm DT | n | | | | |
| Atención y Proc. Información | | | | | | | | |
| TMT-A | 63.21 \pm 33.97 | 24 | 96.36 \pm 83.78 | 14 | 1, 36 | 2.97 | .93 | 0.08 |
| Stroop-P | 81.09 \pm 19.78 | 35 | 83.35 \pm 19.26 | 17 | 1, 50 | 0.15 | .698 | 0.003 |
| Stroop-C | 53.86 \pm 14,673 | 35 | 54.41 \pm 15.69 | 17 | 1, 50 | 0.02 | .901 | 0 |
| Funcionamiento Ejecutivo | | | | | | | | |
| WAIS-III Matrices | 8.89 \pm 5.35 | 35 | 10.12 \pm 6.44 | 17 | 1, 50 | 0.53 | .470 | 0.01 |
| FPT-Correctas | 18.77 \pm 8.57 | 35 | 18.82 \pm 9.33 | 17 | 1, 50 | 0 | .984 | 0 |
| FPT-% Correctas | 87.29 \pm 11.05 | 35 | 86.88 \pm 14.58 | 17 | 1 | 0.20• | .653 | -0.06° |
| FPT-Perseveraciones | 2.49 \pm 2.77 | 35 | 2.41 \pm 3.24 | 17 | 1 | 0.01• | .937 | -0.01° |
| FPT-% Perseveraciones | 14.57 \pm 17.05 | 35 | 17.06 \pm 21.72 | 17 | 1 | 0.03• | .852 | -0.02° |
| TFVs | 18.31 \pm 6.34 | 35 | 18.71 \pm 8.37 | 17 | 1, 50 | 0.03 | .852 | 0.001 |
| TFVf | 13.43 \pm 5.94 | 35 | 16.06 \pm 7.96 | 17 | 1, 50 | 1.79 | .187 | 0.03 |
| TFVs+f | -0.29 \pm 0.90 | 35 | -0.04 \pm 1.23 | 17 | 1, 50 | 0.71 | .404 | 0.01 |
| Stroop-PC | 28.77 \pm 10.51 | 35 | 29.53 \pm 11.68 | 17 | 1, 50 | 0.05 | .815 | 0.001 |
| Stroop Interferencia | -3.36 \pm 5.99 | 35 | -3.09 \pm 6.52 | 17 | 1, 50 | 0.02 | .881 | 0 |
| Memoria | | | | | | | | |
| Total Correctas ensayos 1-5 | 41.49 \pm 12.62 | 35 | 41.82 \pm 12.89 | 17 | 1, 50 | 0.01 | .929 | 0 |
| RL-CP | 7.63 \pm 3.51 | 35 | 7.47 \pm 3.16 | 17 | 1, 50 | 0.02 | .876 | 0 |
| RCl-CP | 8.69 \pm 2.89 | 35 | 9.18 \pm 2.92 | 17 | 1, 50 | 0.33 | .569 | 0.01 |
| RL-LP | 8.11 \pm 3.19 | 35 | 8.18 \pm 3.56 | 17 | 1, 50 | 0.01 | .950 | 0 |
| RCl-LP | 8.71 \pm 2.75 | 35 | 9.29 \pm 2.99 | 17 | 1, 50 | 0.48 | .492 | 0.01 |
| Reconocimiento | 13.77 \pm 1.99 | 35 | 13.94 \pm 1.71 | 17 | 1 | 0.02• | .881 | -0.02° |
| Recon. Falsos Positivos | 3.06 \pm 2.60 | 35 | 2.53 \pm 2.62 | 17 | 1 | 0.59• | .442 | -0.11° |
| Recon. Discriminabilidad | 88.09 \pm 7.16 | 35 | 89.52 \pm 7.74 | 17 | 1 | 0.62• | .431 | -0.11° |
| Mem. Prospectiva (RBMT) | 4 \pm 1.12 | 31 | 3.80 \pm 1.47 | 15 | 1 | 0.06• | .813 | -0.03° |
| Capacidad Viso-perceptual | | | | | | | | |
| JLO | 16.74 \pm 7.76 | 35 | 19.71 \pm 6.63 | 17 | 1, 50 | 1.83 | .183 | 0.03 |
| Copia Pentagonos (MMSE) | 5.11 \pm 1.12 | 35 | 5.44 \pm 1.21 | 17 | 1, 50 | 0.92 | .342 | 0.02 |
| BFRT | 42.11 \pm 5.44 | 35 | 39.94 \pm 5.71 | 17 | 1, 50 | 1.77 | .190 | 0.03 |

Notas. DT = Desviación típica; gl= Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; η^2 = Tamaño del efecto Eta cuadrado; TMT-A = Trail Making Test; Stroop-P = Stroop Palabras; Stroop-C = Stroop Colores; WAIS-III Matrices = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; FPT-Correctas = Five Point Test número de correctas; FPT-% Correctas = Five Point Test Porcentaje de correctas; FPT-Perseveraciones = Five Point Test número de perseveraciones; FPT-% Perseveraciones = Five Point Test Porcentaje de perseveraciones; TFVs = Test de Fluidez Verbal Semántica; TFVf = Test de Fluidez Verbal Fonológico; TFVs+f = Puntuación conjunta de las pruebas de fluidez verbal; Stroop PC = Stroop Palabras-Colores; RL-CP = Recuerdo Libre a Corto Plazo; RCl-CP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RL-LP = Recuerdo Libre a Largo Plazo; RCl-LP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RBMT = Rivermead Behavioral Memory Test; JLO = Judgment of Line Orientation; BFRT = Benton Facial Recognition Test.

(•) Los valores señalados con este signo representan la χ^2 del test no paramétrico Kruskal-Wallis

(°) Los valores señalados con este signo representan los tamaños del efecto r calculados a partir del test Mann-Whitney para las variables que no siguen una distribución normal

*p < .05

7.3.3. Comparación de las dos muestras subclínicas agrupadas en base al comienzo de la sintomatología parkinsoniana en el hemicuerpo lateral izquierdo y el hemicuerpo lateral derecho.

No hubo diferencias significativas entre el grupo de pacientes con un comienzo de la sintomatología parkinsoniana en el Hemicuerpo Lateral Izquierdo (Izdo-EP) y los pacientes con un comienzo de la enfermedad en el Hemicuerpo Lateral Derecho (Drcho-EP) en las diferentes variables concernientes al nivel cultural o inteligencia cristalizada. En el mismo sentido, ambos grupos tampoco se diferenciaron en las diferentes variables clínicas estudiadas: edad de inicio de la enfermedad, los años de evolución, sintomatología neuropsiquiátrica, actividades instrumentales de la vida diaria y/o nivel de estrés emocional de los familiares de primer grado (ver Tabla 26).

Como ya ha podido comprobarse, debido al escaso número de pacientes ($n = 5$) con un comienzo de los signos y síntomas parkinsonianos bilaterales, estos fueron excluidos del presente análisis.

Las diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre el grupo Izdo-EP y el grupo Drcho-EP fueron valoradas mediante el análisis de varianza (ANOVA) sin llevar a cabo el control estadístico de ninguna de las variables de apareamiento como consecuencia de la ausencia de diferencias significativas en estas entre ambos grupos.

Tabla 26

Resumen del análisis de las variables clínicas y sociodemográficas de las muestras clínicas agrupadas en base al comienzo en el Hemicuerpo Lateral Izquierdo o de la sintomatología parkinsoniana

| | Izdo-EP (<i>n</i> = 28) | | Drcho-EP (<i>n</i> = 19) | | <i>gl</i> | Estadíst. | Valor <i>p</i> |
|------------------------|--------------------------|----------|---------------------------|----------|-----------|-----------------|----------------|
| | Media ± <i>DT</i> | <i>n</i> | Media ± <i>DT</i> | <i>n</i> | | | |
| Edad, años | 68.36 ± 7.365 | 28 | 67.26 ± 13.58 | 19 | 1, 45 | <i>F</i> = 0.13 | .723 |
| Educación, años | 10.57 ± 3.45 | 28 | 10.11 ± 4.20 | 19 | 1, 45 | <i>F</i> = 0.17 | .679 |
| CI premórbido | 123.95 ± 19.18 | 28 | 117.36 ± 17.37 | 19 | 1, 45 | <i>F</i> = 1.44 | .237 |
| WAIS-III Vocabulario | 34.50 ± 16.16 | 28 | 33.32 ± 16.83 | 19 | 1, 45 | <i>F</i> = 0.06 | .809 |
| Edad de Inicio | 63.68 ± 8.73 | 28 | 61.47 ± 13.14 | 19 | 1, 45 | <i>F</i> = 0.48 | .492 |
| Años de Evolución | 4.65 ± 4.40 | 28 | 5.76 ± 4.12 | 19 | 1, 45 | <i>F</i> = 0.76 | .387 |
| FAQ | 1.43 ± 2.43 | 28 | 1.74 ± 2.18 | 19 | 1 | $\chi^2 = 0.85$ | .356 |
| NPI | 13.29 ± 14.36 | 28 | 12 ± 15.71 | 19 | 1 | $\chi^2 = 0.03$ | .854 |
| Estrés emocional (NPI) | 8.63 ± 8.06 | 24 | 8 ± 7.88 | 19 | 1, 45 | <i>F</i> = 0.06 | .800 |

Notas. Hem. Lat. Izquierdo = Hemicuerpo Lateral Izquierdo; Hem. Lat. Derecho = Hemicuerpo Lateral Derecho; *DT* = Desviación Típica; *gl* = Grados de libertad; valor *p* = nivel de probabilidad; WAIS-III Vocabulario = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Vocabulario; FAQ = Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer; NPI = Inventario Neuropsiquiátrico.

**p* < .05

Como puede observarse en la Tabla 27, los pacientes con un comienzo en el hemicuerpo lateral derecho de los signos y síntomas parkinsonianos cometieron significativamente un mayor número de perseveraciones en la prueba de fluidez espacial valorada mediante el FPT, así como un mayor número de falsos positivos en la prueba de memoria de reconocimiento verbal que los pacientes pertenecientes al grupo Izdo-EP. Además, las diferencias halladas entre ambos grupos en ambos índices fueron tamaños del efecto medios siguiendo los criterios de Cohen (1988). Sin embargo, de acuerdo a hipótesis planteada, las diferencias en el rendimiento del resto de variables neuropsicológicas examinadas no obtuvieron la suficiente significación estadística entre ambos grupos.

Tabla 27

Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes con comienzo en el Hemicuerpo Lateral Derecho y comienzo en el Hemicuerpo Lateral Izquierdo de la sintomatología parkinsoniana mediante el uso del Análisis de Varianza (ANOVA) y el test no paramétrico Kruskal-Wallis

| Dominio Cognitivo | Izdo-EP (n = 28) | | Drcho-EP (n = 19) | | gl | F | valor p | η^2 |
|------------------------------|-------------------|----|-------------------|----|-------|--------|---------|----------|
| | Media \pm DT | n | Media \pm DT | n | | | | |
| Atención y Proc. Información | | | | | | | | |
| TMT-A | 66.27 \pm 34.61 | 22 | 74.86 \pm 66.69 | 14 | 1, 34 | 0.26 | .615 | 0.01 |
| Stroop-P | 83.89 \pm 17.73 | 28 | 80.74 \pm 20.87 | 19 | 1, 45 | 0.31 | .580 | 0.01 |
| Stroop-C | 55.79 \pm 15.14 | 28 | 53.47 \pm 15.08 | 19 | 1, 45 | 0.26 | .609 | 0.01 |
| Funcionamiento Ejecutivo | | | | | | | | |
| WAIS-III Matrices | 9.71 \pm 5.141 | 28 | 9.21 \pm 6.16 | 19 | 1, 45 | 0.09 | .762 | 0.00 |
| FPT-Correctas | 17.89 \pm 7.23 | 28 | 21 \pm 10.57 | 19 | 1, 45 | 1.44 | .237 | 0.03 |
| FPT-% Correctas | 89.35 \pm 9.92 | 28 | 86.30 \pm 11.91 | 19 | 1 | 0.75• | .385 | -0.13° |
| FPT-Perseveraciones | 2 \pm 3.04 | 28 | 3.05 \pm 2.89 | 19 | 1 | 3.98• | .046* | -0.31° |
| FPT-% Perseveraciones | 11.03 \pm 13.22 | 28 | 18.14 \pm 19.91 | 19 | 1 | 2.53• | .112 | -0.24° |
| TFVs | 18.61 \pm 5.94 | 28 | 18.58 \pm 6.87 | 19 | 1, 45 | 0 | .988 | 0.00 |
| TFVf | 14.29 \pm 5.46 | 28 | 13.79 \pm 8.45 | 19 | 1, 45 | 0.06 | .808 | 0.00 |
| TFVs+f | -0.20 \pm 0.80 | 28 | -0.24 \pm 1.19 | 19 | 1, 45 | 0.02 | .879 | 0.00 |
| Stroop-PC | 28.79 \pm 10.85 | 28 | 30.74 \pm 9.82 | 19 | 1, 45 | 0.39 | .533 | 0.01 |
| Stroop Interferencia | -4.48 \pm 5.57 | 28 | -1.20 \pm 5.72 | 19 | 1, 45 | 3.84 | .056 | 0.08 |
| Memoria | | | | | | | | |
| Total Correctas ensayos 1-5 | 42.11 \pm 12.87 | 28 | 42.47 \pm 12.74 | 19 | 1, 45 | 0.01 | .924 | 0.00 |
| RL-CP | 7.71 \pm 3.68 | 28 | 7.74 \pm 3.18 | 19 | 1, 45 | 0 | .983 | 0.00 |
| RCI-CP | 9.25 \pm 3 | 28 | 8.47 \pm 2.69 | 19 | 1, 45 | 0.82 | .370 | 0.01 |
| RL-LP | 8.21 \pm 3.62 | 28 | 8.21 \pm 3.10 | 19 | 1, 45 | 0 | .997 | 0.00 |
| RCI-LP | 9.07 \pm 3.24 | 28 | 9 \pm 2.43 | 19 | 1, 45 | 0.01 | .935 | 0.00 |
| Reconocimiento | 13.79 \pm 1.79 | 28 | 14.05 \pm 1.96 | 19 | 1 | 0.44• | .506 | -0.10° |
| Recon. Falsos Positivos | 2.14 \pm 2.17 | 28 | 3.68 \pm 2.71 | 19 | 1 | 3.95• | .047* | -0.31° |
| Recon. Discriminabilidad | 90.23 \pm 6.33 | 28 | 87.19 \pm 7.19 | 19 | 1 | 2.34• | .126 | -0.23° |
| Mem. Prospectiva (RBMT) | 3.92 \pm 1.41 | 28 | 4.06 \pm 0.97 | 19 | 1 | 0.003• | .956 | 0.00 |
| Capacidad Viso-perceptual | | | | | | | | |
| JLO | 18.29 \pm 6.28 | 28 | 17.84 \pm 8.27 | 19 | 1, 45 | 0.04 | .835 | 0.00 |
| Copia Pentagonos (MMSE) | 5.25 \pm 1.09 | 28 | 5.34 \pm 0.94 | 19 | 1, 45 | 0.09 | .766 | 0.00 |
| BFRT | 41.96 \pm 4.72 | 28 | 41.31 \pm 6.92 | 19 | 1, 45 | 0.15 | .704 | 0.00 |

Notas. Hem. Lat. Izquierdo = Hemicuerpo Lateral Izquierdo; Hem. Lat. Derecho = Hemicuerpo Lateral Derecho; DT = Desviación típica; gl = Grados de libertad; valor p = nivel de probabilidad; η^2 = Tamaño del efecto Eta cuadrado; TMT-A = Trail Making Test; Stroop-P = Stroop Palabras; Stroop-C = Stroop Colores; WAIS-III Matrices = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; FPT-Correctas = Five Point Test número de correctas; FPT-% Correctas = Five Point Test Porcentaje de correctas; FPT-Perseveraciones = Five Point Test número de perseveraciones; FPT-% Perseveraciones = Five Point Test Porcentaje de perseveraciones; TFVs = Test de Fluidez Verbal Semántica; TFVf = Test de Fluidez Verbal Fonológico; TFVs+f = Puntuación conjunta de las pruebas de fluidez verbal; Stroop PC = Stroop Palabras-Colores; RL-CP = Recuerdo Libre a Corto Plazo; RCI-CP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RL-LP = Recuerdo Libre a Largo Plazo; RCI-LP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RBMT = Rivermead Behavioral Memory Test; JLO = Judgment of Line Orientation; BFRT = Benton Facial Recognition Test.

(•) Los valores señalados con este signo representan la χ^2 del test no paramétrico Kruskal-Wallis

(°) Los valores señalados con este signo representan los tamaños del efecto r calculados a partir del test Mann-Whitney para las variables que no seguían una distribución normal

* $p < .05$

7.3.4. Las variables clínicas y sociodemográficas y el rendimiento neuropsicológico en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia.

Con objeto de valorar la influencia de las diferentes variables clínicas en la ejecución de las pruebas neuropsicológicas realizadas por los pacientes con EP, fue realizado un análisis de regresión lineal múltiple con dos pasos o bloques. Como variables neuropsicológicas criterio, únicamente fueron incluidas aquellas que correlacionaron significativamente con las variables clínicas a un nivel $p < .05$, o mostraron diferencias estadísticas significativas cuando su ejecución fue comparada entre el grupo de pacientes y las personas neurológicamente sanas (ver Tabla 28).

De esta manera, la influencia ejercida por la heterogénea edad de los pacientes con un rango comprendido entre los 41 y los 88 años, fue utilizada como covariable introducida y mantenida en el primer bloque. El resto de variables clínicas predictoras (edad de inicio de la enfermedad, gravedad de la enfermedad, sintomatología neuropsiquiátrica y nivel cultural medido a través de la prueba de Vocabulario del WAIS III) fueron introducidas en el segundo bloque mediante el procedimiento de selección hacia delante. En este sentido, ha de aclararse que los años de evolución o duración de la enfermedad no fue utilizada como variable predictora debido a la ausencia de correlaciones significativas con el conjunto de tareas neuropsicológicas utilizadas. Además, ha de añadirse que en la presente variable clínica tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados de EP-DCL comparados con aquellos pacientes que mostraron un rendimiento cognitivo óptimo. Por otro lado, debe de hacerse una especial referencia a la elección de la prueba de Vocabulario como variable predictora, en lugar de los años de escolaridad. En este

sentido, la prueba de Vocabulario correlacionó de manera significativa con un mayor número de medidas neuropsicológicas que los años de educación (ver Tabla 28). Además, tomando en consideración la media de edad de los pacientes (68.35 ± 9.91), es importante no pasar por alto el posible efecto cohorte que puede existir al tratarse de una muestra que vivió la escolarización en años de guerra y post-guerra, siendo por lo tanto esta, una medida no representativa del nivel cultural de los pacientes.

Tabla 28

Correlaciones entre las variables clínicas y sociodemográficas y las variables neuropsicológicas en los pacientes con EP

| Dominio Cognitivo | Edad | Educación, años | CI Premórbido | Vocabulario WAIS III | Edad de Inicio | Años de Evolución | Estadio H&Y | NPI | FAQ |
|-----------------------------|----------|-----------------|---------------|----------------------|----------------|-------------------|-------------|----------|----------|
| Funcionamiento | | | | | | | | | |
| Cog. Global | | | | | | | | | |
| MMSE | -0.20† | 0.02† | 0.01† | 0.31*† | -0.11† | -0.13† | -0.09† | -0.16† | -0.38*† |
| Velocidad Proc. Información | | | | | | | | | |
| TMT-A | 0.35* | -0.31 | -0.27 | -0.54** | 0.36* | -0.16 | 0.22† | 0.28† | 0.51**† |
| Stroop-P | -0.52** | 0.43** | 0.30* | 0.53** | -0.59** | -0.04 | -0.31*† | -0.17† | -0.47**† |
| Stroop-C | -0.66** | 0.42** | 0.23 | 0.43** | -0.69** | -0.04 | -0.33*† | -0.34*† | -0.54**† |
| Función Ejecutiva | | | | | | | | | |
| Matrices | | | | | | | | | |
| Matrices | -0.51** | 0.49** | 0.44** | 0.77** | -0.39** | -0.23 | -0.43**† | -0.28† | -0.45**† |
| FPT-Correctas | -0.60** | 0.60** | 0.48** | 0.65** | -0.64** | 0.14 | -0.33* | -0.20† | -0.47**† |
| FPT-% Correctas | -0.40**† | 0.41**† | 0.25† | 0.51**† | -0.41**† | -0.01† | -0.25† | -0.19† | -0.23† |
| TFVs | -0.60** | 0.55** | 0.45** | 0.68** | -0.54** | -0.10 | -0.40**† | -0.33*† | -0.48**† |
| TFVf | -0.61** | 0.53** | 0.42** | 0.71** | -0.55** | -0.06 | -0.36*† | -0.15 | -0.39**† |
| TFVs+f | -0.67** | 0.60** | 0.48** | 0.77** | -0.66** | -0.02 | -0.45** | -0.28† | -0.49**† |
| Stroop-PC | -0.64** | 0.53** | 0.39** | 0.64** | -0.61** | -0.04 | -0.28† | -0.34*† | -0.50**† |
| Stroop Interf. | -0.25 | 0.36** | 0.32* | 0.48** | -0.30* | 0.12 | -0.02 | -0.15† | -0.11† |
| Memoria | | | | | | | | | |
| Total ensay. 1-5 | | | | | | | | | |
| Total ensay. 1-5 | -0.57** | 0.31* | 0.22 | 0.45** | -0.531** | -0.04 | -0.18† | -0.39**† | -0.45**† |
| RL-CP | -0.59** | 0.27 | 0.22 | 0.41** | -0.55** | 0.02 | -0.21† | -0.43** | -0.50**† |
| RCI-CP | -0.54** | 0.27 | 0.20 | 0.38** | -0.52** | 0.01 | -0.12† | -0.38**† | -0.30*† |
| RL-LP | -0.60** | 0.36** | 0.09 | 0.24 | -0.58** | -0.03 | -0.09† | -0.31*† | -0.37**† |
| RCI-LP | -0.52** | 0.24 | 0.14 | 0.34* | -0.52** | -0.03 | -0.19† | -0.46**† | -0.44**† |
| Reconocimiento | 0.05† | -0.03† | -0.02† | -0.03† | 0.04† | -0.08† | 0.11† | -0.19† | -0.04† |
| R. Falsos Posi. | 0.40**† | -0.32*† | -0.15† | -0.29*† | 0.39*† | -0.03† | -0.09† | -0.25† | 0.37**† |
| R. Discrimina. | -0.29*† | 0.25† | 0.16† | 0.22† | -0.28† | -0.07† | 0.26† | -0.30*† | -0.31*† |
| Mem. Prospectiva (RBMT) | -0.57**† | 0.22† | 0.06† | 0.33*† | -0.54**† | 0.23† | -0.33*† | -0.34*† | -0.45**† |
| Cap. Viso-perceptual | | | | | | | | | |
| JLO | | | | | | | | | |
| JLO | -0.50** | 0.49** | 0.37** | 0.67** | -0.40** | -0.26 | -0.22† | -0.40** | -0.33* |
| Copia Pentagonos | -0.49** | 0.40** | 0.32* | 0.40** | -0.42** | -0.11 | -0.31* | -0.24 | -0.38** |
| BFRT | -0.47** | 0.35* | 0.31* | 0.56** | -0.44** | -0.01 | -0.39* | -0.29* | -0.42** |

Notas. MMSE = Mini Mental State Examination; TMT-A = Trail Making Test; Stroop-P = Stroop Palabras; Stroop-C = Stroop Colores; WAIS-III Matrices = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; FPT-Correctas = Five Point Test Correctas; FPT-% Correctas = Five Point Test porcentaje de correctas; TFVs = Test de Fluidez Verbal Semántica; TFVf = Test de Fluidez Verbal Fonológico; TFVs+f = Test Puntuación conjunta de las pruebas de fluidez verbal; Stroop PC = Stroop Palabras-Colores; RL-CP = Recuerdo Libre a Corto Plazo; RCI-CP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RL-LP = Recuerdo Libre a Largo Plazo; RCI-LP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RBMT = Rivermead Behavioral Memory Test; JLO = Judgment of Line Orientation; BFRT = Benton Facial Recognition Test; NPI = Inventario Neuropsiquiátrico; FAQ = Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer.

† Los valores señalados con este signo representa la rho de Spearman; el resto de datos pertenecen al coeficiente de correlación de Pearson.

* $p < .05$; ** $p < .01$

7.3.4.1. Funcionamiento cognitivo global.

El MMSE no correlacionó de forma significativa con la edad, la edad de inicio, la gravedad de la enfermedad, ni con la sintomatología neuropsiquiátrica. Sin embargo, la presente medida de funcionamiento cognitivo global correlacionó de forma significativa con la prueba de Vocabulario del WAIS III (ver Tabla 28).

Para valorar la influencia de las diferentes variables clínicas en la ejecución del MMSE el procedimiento anteriormente descrito fue llevado a cabo mediante la utilización del análisis de regresión lineal múltiple. En el análisis llevado a cabo, ninguna de las variables predictoras introducidas en el modelo se asoció de forma significativa con el rendimiento en el MMSE en contra de la hipótesis planteada. De esta manera, como resultado se obtuvo que ni tan siquiera la edad, utilizada como covariable e introducida en el primer bloque, se asoció de forma significativa ($R^2 = 0.05$; $p = .062$) con el funcionamiento cognitivo global.

7.3.4.2. Velocidad de Procesamiento de la información.

Las dos tareas utilizadas para evaluar la atención sostenida y la velocidad de procesamiento de la información, Stroop-P y Stroop-C, establecieron correlaciones de signo negativo con la edad de los pacientes. En este sentido, ambas medidas presentaron el mismo tipo de correlaciones significativas con las variables clínicas y sociodemográficas estudiadas, exceptuando la establecida con la inteligencia cristalizada que fue de signo positivo y la ausencia de correlación significativa entre el Stroop-P y la puntuación obtenida a través del NPI. Por otro lado, la tarea de velocidad de

procesamiento que requiere componente motor, TMT-A, reveló una correlación positiva con la edad, ya que esta se trata de una prueba en la que a se obtiene una mayor puntuación en función del tiempo empleado para finalizar la prueba correctamente, debiéndose de emplear el menor tiempo posible. Además, entre la presente tarea y el subtest Vocabulario se obtuvo una correlación negativa significativa, así como una correlación positiva con la edad de inicio y ausencia de relación significativa con la sintomatología psiquiátrica (ver Tabla 28)

El modelo de regresión múltiple fue aplicado a los resultados obtenidos en las tareas de velocidad de procesamiento de la información de los pacientes con la edad introducida y mantenida en el bloque 1. El resto de variables predictoras fueron las variables clínicas y sociodemográficas ya citadas anteriormente. Las variables criterio fueron el conjunto de puntuaciones obtenidas en las tres pruebas que conforman la evaluación de la velocidad de procesamiento de la información en el presente estudio: Stroop-P, Stroop-C y TMT-A. Los resultados obtenidos revelaron que el conocimiento adquirido por los pacientes, medido a través del prueba de vocabulario del WAIS III, estaba asociado de forma significativa con el rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento que requieren de componente motórico ($R^2 = 0.26$; $p = .006$) para su realización como con aquellas que este no es requerido ($R^2 = 0.37$; $p = .005$) como el Stroop P y C. Sin embargo, para la medida más pura de velocidad de procesamiento de la información, el Stroop-C, únicamente la covariable se asoció de manera significativa con el peor rendimiento en la prueba ($R^2 = 0.45$; $p < .001$) (ver Tabla 29).

Tabla 29

Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en tareas de velocidad de procesamiento de la información

| Variable criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|-------------------|----------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| TMT-A | 1 | | | | | |
| | Edad | 0.35 | 0.88 | .029 | 0.1 | 0.13 |
| | 2 | | | | | |
| Stroop-P | Edad | 0.12 | 0.91 | .474 | 0.26 | 0.17 |
| | Vocabulario WAIS III | -0.48 | 0.58 | .006 | | |
| | 1 | | | | | |
| Stroop-C | Edad | -0.54 | 0.23 | <.001 | 0.28 | 0.29 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.38 | 0.24 | .004 | 0.37 | 0.11 |
| Stroop-C | Vocabulario WAIS III | 0.36 | 0.15 | .005 | | |
| | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.68 | 0.16 | <.001 | 0.45 | 0.46 |

Notas. TMT-A = Trail Making Test; Stroop-P = Stroop Palabras; Stroop-C = Stroop Colores.

7.3.4.3. Funcionamiento ejecutivo.

Las pruebas que tienen como objeto la evaluación del funcionamiento ejecutivo en las que los pacientes rindieron significativamente por debajo en comparación con las personas neurológicamente sanas (ver Tabla 17) revelaron correlaciones negativas entre su rendimiento y la edad de los pacientes, la edad de inicio de la enfermedad y la gravedad de la misma. La prueba de Vocabulario correlacionó en sentido positivo con el conjunto de pruebas administradas. Por el contrario, a excepción del Stroop-PC, el resto de pruebas no correlacionó de forma significativa con la sintomatología neuropsiquiátrica, medida obtenida a través del NPI (ver Tabla 28).

El modelo de regresión lineal múltiple llevado a cabo en el que la edad fue controlada, mostró modelos aditivos en los que más de una variable predictora se asoció de manera significativa como en el caso de la prueba de Matrices del WAIS III. En este

sentido, los resultados indican que en el segundo modelo la inteligencia cristalizada, evaluada a través de la prueba Vocabulario, estaba asociada con el rendimiento en el razonamiento abstracto ($R^2 = 0.67$; $p < .001$), y en el modelo final la inteligencia cristalizada junto a la severidad de la enfermedad explicaban significativamente un más pobre rendimiento en la tarea de Matrices ($R^2 = 0.69$; $p = .042$) tal y como fue supuesto en la hipótesis inicial. Para el resto de variables criterio, habiendo introducido y mantenido la edad, únicamente el rendimiento en la prueba de Vocabulario se asoció significativamente (ver Tabla 30).

Tabla 30

Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en tareas que evalúan el funcionamiento ejecutivo

| Variable criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|-------------------|---------------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| Matrices WAIS III | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.62 | 0.06 | <.001 | 0.37 | 0.39 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.35 | 0.05 | <.001 | 0.67 | 0.3 |
| | Vocabulario WAIS III | 0.61 | 0.03 | <.001 | | |
| | 3 | | | | | |
| TFVf | Edad | -0.31 | 0.05 | .001 | 0.69 | 0.03 |
| | Vocabulario WAIS III | 0.58 | 0.03 | <.001 | | |
| | Gravedad enfermedad (H&Y) | -0.17 | 0.62 | .042 | | |
| | 1 | | | | | |
| TFVs+f | Edad | -0.61 | 0.07 | <.001 | 0.36 | 0.37 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.37 | 0.07 | .001 | 0.6 | 0.24 |
| TFVs+f | Vocabulario WAIS III | 0.55 | 0.04 | <.001 | | |
| | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.67 | 0.01 | <.001 | 0.44 | 0.45 |
| Stroop-PC | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.41 | 0.01 | <.001 | 0.72 | 0.28 |
| | Vocabulario WAIS III | 0.59 | 0.01 | <.001 | | |
| Stroop-PC | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.63 | 0.12 | <.001 | 0.39 | 0.4 |
| | 2 | | | | | |
| Stroop-PC | Edad | -0.44 | 0.11 | <.001 | 0.54 | 0.16 |
| | Vocabulario WAIS III | 0.44 | 0.07 | <.001 | | |

Notas. Matrices WAIS-III = Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos III Subtest Matrices; TFVf = Test de Fluidez Verbal Fonológico; TFVs+f = Test Puntuación conjunta de las pruebas de fluidez verbal; Stroop PC = Stroop Palabras-Colores.

7.3.4.4. Memoria Verbal.

En el TAVEC, la capacidad de aprendizaje, medida a través del número total de palabras correctas aprendidas a lo largo de los cinco ensayos de memoria inmediata, el RL-CP, RCI-CP, RL-LP y RCI-LP correlacionaron de forma negativa con la edad, con una edad de inicio de la enfermedad mayor y con la sintomatología neuropsiquiátrica. El número de falsos positivos de la prueba de reconocimiento obtuvo una correlación positiva con la edad y con la edad de inicio de la enfermedad. El índice de discriminabilidad en el reconocimiento mantuvo una correlación negativa con la edad y la sintomatología psiquiátrica, no estableciendo correlación significativa alguna con la edad de inicio de la enfermedad. Por otro lado, ninguna de las medidas obtenidas en el TAVEC correlacionó de forma significativa con la gravedad de la enfermedad. El RL-LP y el índice de discriminabilidad de la memoria de reconocimiento tampoco correlacionaron significativamente con el subtest de Vocabulario del WAIS III (ver Tabla 28).

Los resultados del modelo de regresión están resumidos en la Tabla 31. Como puede observarse, de las cuatro variables predictoras incluidas en el modelo de regresión, una vez covariada la edad de los pacientes, en el segundo modelo la medida de sintomatología neuropsiquiátrica se asoció de manera significativa con una pobre ejecución en el RL-CP ($R^2 = 0.39$; $p = .025$), en RCI-CP ($R^2 = 0.34$; $p = .022$) y en el RCI-LP ($R^2 = 0.33$; $p = .013$). Sin embargo, para el resto de medidas de memoria verbal en las que se obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados de EP y el grupo de personas sanas pertenecientes al GC, únicamente la edad se asoció de forma significativa con su rendimiento a excepción del índice de discriminabilidad de la

memoria de reconocimiento en el que la edad de los pacientes tampoco predijo su rendimiento ($R^2 = 0.03$; $p = .121$).

Tabla 31

Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en la pruebas de memoria verbal

| Variable criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|-------------------------|--------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| Total Cor. Ensayos 1-5 | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.57 | 0.15 | <.001 | 0.32 | 0.33 |
| RL-CP | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.59 | 0.04 | <.001 | 0.34 | 0.35 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.54 | 0.04 | <.001 | 0.39 | 0.06 |
| | NPI | -0.26 | 0.03 | .025 | | |
| RCI-CP | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.54 | 0.03 | <.001 | 0.27 | 0.29 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.49 | 0.03 | <.001 | 0.34 | 0.07 |
| | NPI | -0.27 | 0.02 | .022 | | |
| RL-LP | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.61 | 0.04 | <.001 | 0.36 | 0.38 |
| RCI-LP | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.52 | 0.03 | <.001 | 0.26 | 0.27 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.47 | 0.03 | <.001 | 0.33 | 0.09 |
| | NPI | -0.3 | 0.02 | .013 | | |
| Recon. Falsos Positivos | 1 | | | | | |
| | Edad | 0.28 | 0.03 | .041 | 0.06 | 0.08 |
| Recon. Discriminabil | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.22 | 0.10 | .121 | 0.03 | 0.05 |

Notas. Total Cor. Ensayos 1-5 = Total de palabras recordadas en los 5 ensayos de Memoria inmediata; RL-CP = Recuerdo Libre a Corto Plazo; RCI-CP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; RL-LP = Recuerdo Libre a Largo Plazo; RCI-LP = Recuerdo con Claves a Largo Plazo; Recon. Falsos Positivos = número de falsos positivos en la prueba de memoria de reconocimiento; Recon. Discriminabil = índice de discriminabilidad de la prueba de memoria de reconocimiento.

7.3.4.5. Capacidad viso-perceptual.

Las pruebas de capacidad viso-perceptual examinadas, JLO y la Copia de Pentágonos, establecieron correlaciones de sentido negativo con las diferentes variables clínicas y sociodemográficas estudiadas a excepción de las establecidas con la prueba Vocabulario del WAIS III. Por otro lado, el JLO que no correlacionó de manera

significativa con la gravedad de la enfermedad y la Copia de Pentágonos que tampoco lo hizo con el NPI (ver Tabla 28).

Los resultados del modelo de regresión están resumidos en la Tabla 32. Estos indican que tras la introducción y mantenimiento de la edad en el primer bloque, en el segundo modelo únicamente la inteligencia cristalizada se asoció significativamente con el rendimiento en el JLO ($R^2 = 0.50$; $p = <.001$). Por otro lado, los resultados obtenidos revelan que la gravedad de la enfermedad, medida a través de la escala de Hoehn y Yahr, se asoció con una pobre puntuación en la prueba de visuoconstrucción ($R^2 = 0.31$; $p = .034$).

Tabla 32

Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en la pruebas de capacidad visoperceptual

| Variable criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|-------------------|---------------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| JLO | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.50 | 0.09 | <.001 | 0.25 | 0.25 |
| | 2 | | | | | |
| Copia Pentagonos | Edad | -0.25 | 0.08 | .029 | 0.50 | 0.25 |
| | Vocabulario WAIS III | 0.56 | 0.05 | <.001 | | |
| | 1 | | | | | |
| Copia Pentagonos | Edad | -0.49 | 0.01 | <.001 | 0.24 | 0.24 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.41 | 0.01 | .002 | 0.31 | 0.07 |
| | Gravedad enfermedad (H&Y) | -0.27 | 0.19 | .034 | | |

Notas. JLO = Judgment of Line Orientation.

7.3.5. La disfunción neuropsicológica en la enfermedad de Parkinson sin demencia y su relación con la actividad funcional en actividades instrumentales de la vida diaria.

Con el objetivo de comprobar la hipótesis de que los problemas cognitivos encontrados en la velocidad de procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo, la memoria verbal y la capacidad viso-perceptual estarían relacionados con el deterioro de las actividades instrumentales de la vida diaria en los pacientes con EP-ND, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple introduciendo al edad como covariable en el bloque 1 y el resto de variables cognitivas ya citadas en el bloque 2 mediante el procedimiento de selección hacia delante (ver Tabla 33).

Tabla 33

Resultados del análisis de regresión lineal múltiple en el cuestionario FAQ y el estrés emocional mostrados por los familiares

| Variable criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|-------------------|-------------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| FAQ | 1 | | | | | |
| | Edad | 0.33 | 0.03 | .021 | 0.09 | 0.11 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | 0.06 | 0.04 | .711 | 0.18 | 0.1 |
| | Velocidad Procesamiento | -0.42 | 0.39 | .016 | | |

Notas. FAQ = Cuestionario de actividad funcional de Pfeffer.

De esta manera, para el FAQ, en contra de lo planteado en la cuarta hipótesis, la ralentización en la velocidad de procesamiento mostrada por los pacientes junto a la edad explicaron el 18% de la varianza en la variable criterio objeto de estudio.

7.4. ANÁLISIS DEL DETERIORO VISO-PERCEPTUAL EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA.

7.4.1. Análisis cuantitativo y cualitativo del deterioro visoespacial en la enfermedad de Parkinson sin demencia evaluado a través del JLO.

El análisis cualitativo de los errores cometidos en el JLO ideado por Ska et al., (1990), fue llevado a cabo de la misma forma en que fue utilizado por Finton et al., (1998) y Alegret et al., (2001) con objeto de estudiar el deterioro visoespacial en la EP.

Al igual que las diferencias significativas obtenidas en la comparación del número de respuestas correctas emitidas entre el grupo contraste y el grupo clínico $F(1, 102) = 8.41, p < .01$, el análisis cualitativo de los errores también mostró diferencias estadísticamente significativas (ver Tabla 34).

Tabla 34

Análisis cualitativo de los errores visoespaciales en la prueba JLO.

| | EP (n = 52) | | GC (n =52) | | gl | t | valor p |
|--|-------------|-------|------------|-------|-----|-------|---------|
| | M | DT | M | DT | | | |
| Un error intracuadrante leve (%) | 69.48 | 24.56 | 76.17 | 18.76 | 102 | -1.56 | .12 |
| Un error intracuadrante grave (%) | 15.44 | 13.44 | 13.87 | 13.74 | 102 | .59 | .55 |
| Dos errores intracuadrantes leves (%) | 5.08 | 7.30 | 5.89 | 8.25 | 102 | -.54 | .59 |
| Dos errores intracuadrantes graves (%) | 0.62 | 1.77 | 0 | 0 | 102 | 2.51 | .01* |
| Total de errores intercuadrantes (%) | 3.89 | 9.32 | 0.95 | 3.39 | 102 | 2.14 | .03* |
| Errores horizontales (%) | 4.34 | 6.35 | 1.19 | 4.04 | 102 | 3.01 | .003* |
| Errores verticales (%) | 0.85 | 2.28 | 0 | 0 | 102 | 2.68 | .01* |

Notas. EP = Enfermedad de Parkinson; GC = Grupo Contraste; M= *Media*; DT = *Desviación Típica*; gl= *Grados de libertad*; JLO= *Judgment of Line Orientation*.

* $p < .05$

Como puede apreciarse en el presente análisis, los pacientes cometieron una mayor proporción de dos errores intracuartantes graves, una mayor proporción de errores intercuadrantes, así como mayor proporción de errores horizontales y verticales que los cometidos por el GC. Si comparásemos los errores hallados en la muestra de pacientes estudiados por Alegret et al., (2001) con los hallados en el presente estudio, ambas muestras comparten una mayor proporción de dos errores intracuartantes graves y errores horizontales que las personas que conforman el grupo contraste. A pesar de ello, ambos estudios se diferencian en que en la muestra de Alegret et al., se encontró una mayor proporción de un único error intracuartante leve en el grupo contraste en comparación con el grupo clínico, y una mayor proporción de un único error intracuartante grave entre los pacientes, que en el presente estudio no llegan a ser significativas. Sin embargo, los errores del tipo intercuadrante y verticales únicamente fueron hallados en el presente estudio.

Por otro lado, en esta ocasión también se procedió a comprobar la existencia o no de diferencias significativas en el análisis cualitativo visoespacial entre los pacientes diagnosticados de DCL-EP, sin DCL y GC. Para ello, llevamos a cabo al igual que en análisis anteriores una ANCOVA utilizando la edad de los participantes como covariable. Los análisis revelan que los pacientes con DCL, sin DCL y las personas neurológicamente sanas no se diferenciaron significativamente en el porcentaje de un error intracuartante leve, $F(2, 96) = 2.19, p = .12$, ni en el porcentaje de un error intracuartante grave, $F(2, 96) = 0.13, p = .88$, ni en el porcentaje de dos errores intracuartantes leves $F(2, 96) = 0.44, p = .64$. De esta manera, al igual que ocurría con el análisis global realizado entre el grupo clínico y contraste (Ver Tabla 34), las diferencias significativas halladas entre los tres grupos estudiados fueron encontradas en

el porcentaje de dos errores intracuartantes graves, $F(2, 96) = 7.51, p = .001$, total de errores intercuadrantes, $F(2, 96) = 4.41, p = .015$, errores horizontales, $F(2, 96) = 8.14, p = .001$, y errores verticales. $F(2, 96) = 9.49, p < .001$. Las comparaciones Post hoc mostraron mayor porcentaje de dos errores intracuartantes graves entre los pacientes con DCL-EP en comparación con el grupo NDCL-EP ($p = .009$, ajuste Sidak) y el GC ($p = .001$, ajuste Sidak). En el mismo sentido, se obtuvo un mayor porcentaje de errores horizontales en el grupo DCL-EP comparado con el grupo NDCL-EP ($p = .03$, ajuste Sidak) como con el GC ($p < .001$, ajuste Sidak), así como un mayor porcentaje de errores verticales en el grupo DCL-EP comparado con el grupo NDCL-EP ($p = .04$, ajuste Sidak) como con el GC ($p < .001$, ajuste Sidak). Por el contrario, solo se obtuvieron diferencias significativas en el porcentaje total de errores intercuadrantes entre los pacientes que sufrían de disfunción cognitiva y los sujetos neurológicamente sanos ($p = .01$, ajuste Sidak).

7.4.2. Variables clínicas y sociodemográficas y el rendimiento en tareas visoespaciales y visoconstructivas en la enfermedad de Parkinson sin demencia.

El deterioro visoespacial medido a través del JLO correlacionó con la edad, los años de educación y el CI premórbido, así como con la edad de inicio de la enfermedad de la misma forma que el deterioro visoconstructivo medido a través de la Copia de Pentágonos (Tabla 28). Sin embargo, la gravedad de la enfermedad correlacionó significativamente con tarea visoconstructiva, correlación no hallada con la prueba visoespacial.

Para probar la hipótesis de que el trastorno del movimiento en la EP puede influir en la ejecución de pruebas visoconstructivas como consecuencia del componente motórico que requiere la realización de estas pruebas, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con dos bloques a fin de poder determinar qué variables clínicas y/o demográficas influyen en la ejecución de la Copia de Pentagóns y el JLO. La edad fue utilizada como covariable, por lo tanto fue introducida en el primer bloque. El resto de variables predictoras: la inteligencia cristalizada, la edad de inicio de la enfermedad y la gravedad de la enfermedad fueron introducidas en el segundo bloque mediante el procedimiento de selección hacia delante.

Los resultados del modelo de regresión están resumidos en la Tabla 35. Estos indican que tras la introducción y mantenimiento de la edad en el primer bloque, en el segundo modelo únicamente la inteligencia cristalizada se asoció significativamente con el rendimiento en el JLO ($R^2 = 0.50$; $p = <.001$). Por otro lado, los resultados obtenidos revelan que la gravedad de la enfermedad, medida a través de la escala de Hoehn y Yahr, se asoció con una pobre puntuación en la prueba de visuoconstrucción ($R^2 = 0.31$; $p = .034$).

Tabla 35

Resultados del grupo clínico en el análisis de regresión lineal múltiple de las variables clínicas y sociodemográficas que contribuyen a la predicción del rendimiento en las tareas visoespacial y visoconstructiva

| Variable criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|---------------------------|---------------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| Capacidad visoespacial | 1 | | | | | |
| | Edad | -0.50 | 0.09 | <.001 | 0.25 | 0.25 |
| | 2 | | | | | |
| Visuoconstrucción | Edad | -0.25 | 0.08 | .029 | 0.50 | 0.25 |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.56 | 0.05 | <.001 | | |
| | 1 | | | | | |
| Edad | Edad | -0.49 | 0.01 | <.001 | 0.24 | 0.24 |
| | 2 | | | | | |
| | Edad | -0.41 | 0.01 | .002 | 0.31 | 0.07 |
| Gravedad enfermedad (H&Y) | -0.27 | 0.19 | .034 | | | |

7.4.3. La relación entre la disfunción visuo-perceptual y el deterioro atencional y disejecutivo en la enfermedad de Parkinson sin demencia.

Para valorar la influencia diferencial que ejerce la inteligencia fluida, la velocidad de procesamiento de la información, la fluidez verbal, entendida como una medida “híbrida” de capacidades fluidas y cristalizadas, y la atención selectiva en el deterioro de la capacidad visoespacial y visoconstructiva, y en el intacto reconocimiento facial y fluidez espacial en los pacientes diagnosticados de EP-ND, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con dos bloques. De igual forma, con objeto de comprobar el comportamiento diferencial o no de las variables estudiadas, el análisis de regresión lineal múltiple fue utilizado en las puntuaciones obtenidas con el grupo de personas sanas.

De esta manera, la inteligencia cristalizada, medida a partir de la puntuación obtenida en la prueba de Vocabulario del WAIS-III, fue utilizada como covariable y, por lo tanto, introducida en el primer bloque. El resto de variables predictoras, esto es, las puntuaciones obtenidas en la prueba de Matrices del WAIS-III, en el Stroop-C, en la prueba de fluidez verbal y en el Stroop-PC, fueron incluidas en el bloque 2 mediante la utilización del procedimiento hacia delante. Las puntuaciones en el JLO, Copia de Pentágonos, BFRT y FPT-correctas fueron categorizadas como variables criterio.

Los resultados del modelo de regresión para las variables en las que se encontraron diferencias significativas entre el grupo clínico y el contraste en las pruebas relacionadas con la capacidad visoespacial, están resumidos en las Tablas 36 y 37. En tales modelos mediante el control de la inteligencia cristalizada en ambos grupos, a excepción de los resultados obtenidos en la capacidad visoconstructiva en el GC, el resto de variables criterio incluyen alguna variable predictora diferente de la inteligencia cristalizada. Así pues, los resultados indican que entre las personas diagnosticadas con EP hay una asociación entre el deterioro en atención selectiva y el deterioro en la capacidad visoespacial ($R^2 = 0.53$; $p = .007$) de la misma forma que ocurre con el deterioro visoconstructivo ($R^2 = 0.35$; $p < .001$). Sin embargo, en el grupo contraste ninguna de las cuatro variables predijo la ejecución en la tarea de visoconstrucción ($p > .05$) y por otro lado, fue la inteligencia fluida la única variable que explicó de manera significativa la varianza del rendimiento en el JLO ($R^2 = 0.46$; $p = .002$).

Tabla 36

Resultados del grupo clínico en el análisis de regresión lineal múltiple en las tareas de capacidad visoespacial y visoconstrucción

| Variable criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|------------------------|---------------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| Capacidad visoespacial | 1 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.69 | 0.04 | <.001 | 0.46 | 0.47 |
| | 2 | | | | | |
| Visuoconstrucción | Inteligencia Cristalizada | 0.46 | 0.05 | .001 | 0.53 | 0.08 |
| | Atención Selectiva | 0.36 | 0.08 | .007 | | |
| | 1 | | | | | |
| Visuoconstrucción | Inteligencia Cristalizada | 0.41 | 0.01 | .003 | 0.15 | 0.17 |
| | 2 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.04 | 0.01 | .78 | 0.35 | 0.21 |
| | Atención Selectiva | 0.59 | 0.01 | <.001 | | |

Tabla 37

Resultados del grupo contraste en el análisis de regresión lineal múltiple en las tareas de capacidad visoespacial y visoconstrucción

| Variables criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|------------------------|---------------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| Capacidad visoespacial | 1 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.61 | 0.04 | <.001 | 0.36 | 0.37 |
| | 2 | | | | | |
| Visuoconstrucción | Inteligencia Cristalizada | 0.35 | 0.05 | .009 | 0.46 | 0.11 |
| | Inteligencia Fluida | 0.42 | 0.11 | .002 | | |
| | 1 | | | | | |
| Visuoconstrucción | Inteligencia Cristalizada | 0.12 | 0.01 | .41 | 0.01 | 0.01 |

Por otro lado, los resultados obtenidos a partir del modelo de regresión lineal múltiple realizado con las variables en las que no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados de EP-ND y el grupo de personas neurológicamente sanas en las pruebas relacionadas con la capacidad visoespacial, están resumidas en la tablas 38 y 39.

Tabla 38

Resultados del grupo clínico en el análisis de regresión lineal múltiple en las tareas de fluidez espacial y reconocimiento facial

| Variable criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|-----------------------|---------------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| Fluidez espacial | 1 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.65 | 0.06 | <.001 | 0.42 | 0.43 |
| | 2 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.17 | 0.07 | .24 | 0.59 | 0.17 |
| | Inteligencia Fluida | 0.64 | 0.22 | <.001 | | |
| | 3 | | | | | |
| Reconocimiento facial | 1 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.55 | 0.04 | .001 | 0.29 | 0.3 |
| | 2 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.26 | 0.06 | .15 | 0.33 | 0.06 |
| | Fluidez Verbal | 0.37 | 0.95 | .046 | | |
| | | | | | | |

Tabla 39

Resultados del grupo contraste en el análisis de regresión lineal múltiple en las tareas de fluidez espacial y reconocimiento facial

| Variables criterio | Modelo | Coeficientes | | | R^2 ajustado | Cambio R^2 |
|-----------------------|---------------------------|--------------|------|-----------|----------------|--------------|
| | | β | E T | valor p | | |
| Fluidez espacial | 1 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.57 | 0.08 | <.001 | 0.31 | 0.32 |
| | 2 | | | | | |
| Reconocimiento facial | 1 | | | | | |
| | Inteligencia Cristalizada | 0.38 | 0.05 | .006 | 0.12 | 0.14 |
| | 2 | | | | | |
| Reconocimiento facial | Inteligencia Cristalizada | 0.19 | 0.06 | .178 | 0.22 | 0.1 |
| | Atención Selectiva | 0.37 | 0.08 | .012 | | |

Al igual que en los modelos anteriores, cuando se controla la influencia de la inteligencia cristalizada, se obtienen modelos adicionales que incluyen más de una variable predictora en el caso de la fluidez espacial en el grupo de pacientes. De esta

manera, los resultados indican que para esta variable criterio en el grupo clínico es la inteligencia fluida, al igual que en el GC, la variable que se relaciona con la ejecución en la fluidez espacial ($R^2 = 0.59$; $p = <.001$) observada a través del segundo modelo, y que es en el último modelo, a diferencia de lo hallado en el grupo de personas neurológicamente sanas, en el que el deterioro en atención selectiva, junto a la inteligencia fluida llegan a explicar el 62 % de la varianza en la puntuación de la fluidez espacial. Sin embargo, en la tarea de reconocimiento facial la inteligencia fluida no se asoció en ninguno de los dos grupos objeto de estudio. Así pues, en el grupo diagnosticado de EP fue la fluidez verbal la variable asociada al reconocimiento facial ($R^2 = 0.33$; $p = .046$) y en el GC la atención selectiva ($R^2 = 0.22$; $p = .012$).

Una vez comprobada la asociación existente entre el deterioro en la capacidad de inhibición cognitiva y el deterioro visoespacial entre los pacientes con EP, la siguiente hipótesis fue comprobada: las personas con EP-ND no diferirán del grupo de personas neurológicamente sanas en el rendimiento visoespacial una vez que el efecto de la disfunción en atención selectiva sea controlado. De esta manera, un análisis de covarianza (ANCOVA) fue realizado para determinar si existían diferencias significativas entre ambos grupos en el JLO, con la puntuación obtenida en el Stroop PC como covariable.

Los resultados, una vez controlado el efecto del deterioro en atención selectiva, revelaron la no existencia de diferencias significativas entre ambos grupos en el JLO, $F(1, 101) = 3.4$, $p > .05$. Además del presente hallazgo, la puntuación en el Stroop PC se reveló como una covariable significativa, $F(1, 101) = 40.3$, $p < .001$, pudiéndose afirmar

que la habilidad medida por esta prueba tiene una significativa influencia en el rendimiento y ejecución de tareas como el JLO.

7.4.4. El deterioro en atención selectiva como mediador entre la inteligencia fluida y la disfunción viso-perceptual.

Una vez comprobadas las diferencias existentes entre las personas con EP y los contrastes sanos, en relación a la asociación existente entre el deterioro en atención selectiva y la disfunción visoespacial y visoconstructiva en la EP (ver Tabla 1) y por el contrario, la asociación significativa entre el rendimiento en la inteligencia fluida y la capacidad visoespacial y la ausencia de modelos aditivos más allá de la inteligencia cristalizada para la capacidad visoconstructiva (ver Tabla 2) en las personas neurológicamente sanas, fue comprobado el efecto mediador del deterioro en atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y tareas visoespaciales en las personas afectadas por la EP.

Para verificar el papel del deterioro en la atención selectiva como mediador entre la asociación existente entre la inteligencia fluida y la capacidad visoespacial y visoconstructiva en los pacientes con EP-ND, fue llevado a cabo el método de análisis mediacional más común utilizado en la investigación psicológica (Baron y Kenny, 1986) siguiendo los criterios y recomendaciones establecidos por Frazier, Tix y Barron (2004). De acuerdo con esta metodología y criterios, por medio de cuatro pasos, ejecutados a través de tres regresiones lineales, se halló el posible efecto mediador del deterioro en atención selectiva.

De esta manera, como puede comprobarse en las tablas 40 y 41 y Figura 13 pertenecientes a los análisis mediacionales del grupo clínico, en el primer paso el predictor, esto es la inteligencia fluida, se asoció significativamente con las variables criterio, la capacidad visoespacial y la capacidad visoconstructiva (ver *flujo c* del Panel A en la Figura 13). En el segundo paso, la inteligencia fluida se asoció significativamente con la atención selectiva (ver *flujo a* del Panel B en la Figura X). En el tercer paso, puede observarse como el deterioro en atención selectiva predice ambas variables criterio, esto es la capacidad visoespacial y visoconstructiva, cuando el efecto de la inteligencia fluida es controlado (ver *flujo b* del Panel B en la Figura 13). Finalmente, puede comprobarse como la fuerza de la relación existente entre la inteligencia fluida y la capacidad visoespacial y visoconstructiva, deja de ser significativa cuando la atención selectiva es introducida en el modelo (comparación del *flujo c* del Panel A con el *flujo c'* del Panel B en la Figura 13). De esto se infiere que el deterioro en la flexibilidad cognitiva y en la capacidad de inhibición cognitiva ante la interferencia de otros estímulos media completamente la relación existente entre la inteligencia fluida y el rendimiento en tareas visoespaciales y visoconstructivas en la personas afectadas por la EP.

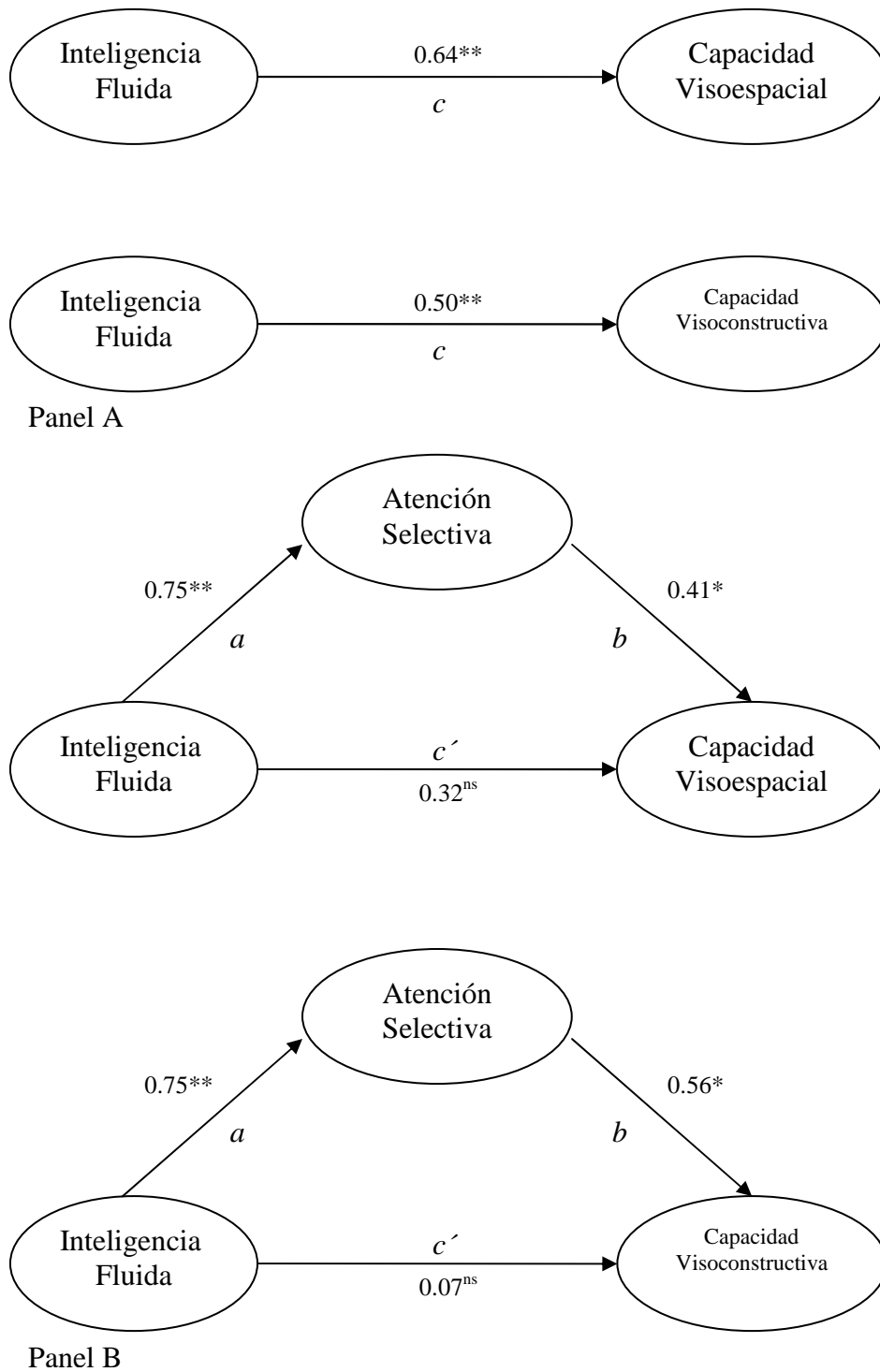


Figura 13. Modelo mediacional de la relación existente entre la inteligencia fluida y el rendimiento en tareas visuo-perceptuales mediadas por el deterioro en atención selectiva en pacientes con EP-ND.

* $p < .05$; ** $p < .001$; ns = no significativo.

Tabla 40

Análisis de Regresión jerárquica para comprobar el papel mediador de la atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el deterioro visoespacial en los pacientes con EP-ND

| Variable predictora | B | Error típico | β | t | Variable criterio |
|--------------------------------|------|--------------|---------|--------|------------------------|
| <i>Paso 1</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 0.84 | 0.14 | 0.64 | 5.95** | Capacidad visoespacial |
| $R^2 = 0.4, F(1,50) = 35^{**}$ | | | | | |
| <i>Paso 2</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 1.44 | 0.18 | 0.75 | 7.78** | Atención selectiva |
| <i>Paso 3</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 0.4 | 0.198 | 0.32 | 2 | Capacidad visoespacial |
| Atención selectiva | 0.26 | 0.1 | 0.41 | 2.56* | Capacidad visoespacial |

Nota: * $p < .05$; ** $p < .001$

Tabla 41

Análisis de Regresión jerárquica para comprobar el papel mediador de la atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el deterioro visuoconstruccional en los pacientes con EP-ND

| Variable predictora | B | Error típico | β | t | Variable criterio |
|---------------------------------|------|--------------|---------|--------|--------------------|
| <i>Paso 1</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 0.1 | 0.02 | 0.50 | 4.09** | Visoconstrucción |
| $R^2 = 0.24, F(1,50) = 16^{**}$ | | | | | |
| <i>Paso 2</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 1.44 | 0.18 | 0.75 | 7.78** | Atención selectiva |
| <i>Paso 3</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 0.01 | 0.03 | 0.07 | 0.41 | Visoconstrucción |
| Atención selectiva | 0.06 | 0.02 | 0.56 | 3.26* | Visoconstrucción |

Nota: * $p < .01$; ** $p < .001$

En el mismo sentido, el test de Sobel (Sobel, 1982, 1988) corroboró el efecto mediacional del deterioro en atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el rendimiento en el JLO ($z = 2.47, p = .013$) y en el rendimiento visoconstructivo ($z = 2.81, p = .004$). Como puede ser comprobado, el coeficiente de regresión no estandarizado para la inteligencia fluida sobre la capacidad visoespacial

disminuyó de 0.84 a 0.4, indicando que el 52.38% de la varianza en la relación entre la inteligencia fluida y el deterioro visoespacial se explica en función del deterioro en atención selectiva $((0.84 - 0.4 / 0.84) \times 100)$. En el mismo sentido, el deterioro atencional explicó el 90% del efecto de la inteligencia fluida en la disfunción visoconstructiva.

El mismo procedimiento fue llevado con el objeto de comprobar si la atención selectiva mediaba la relación significativa existente entre la inteligencia fluida y la capacidad visoespacial y visoconstructiva en los sujetos neurológicamente sanos (ver Tablas 42 y 43).

Tabla 42

Análisis de Regresión jerárquica para comprobar el papel mediador de la atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el deterioro visoespacial en las personas neurológicamente sanas

| Variable predictora | B | Error típico | β | t | | Variable criterio |
|---------------------|------|--------------|---------|--------------------|---------------------------------|------------------------|
| <i>Paso 1</i> | | | | | $R^2 = 0.39, F(1,50) = 33^{**}$ | |
| Inteligencia fluida | 0.54 | 0.09 | 0.63 | 0.63 ^{**} | | Capacidad visoespacial |
| <i>Paso 2</i> | | | | | | |
| Inteligencia fluida | 0.62 | 0.21 | 0.39 | 2.98* | | Atención selectiva |
| <i>Paso 3</i> | | | | | $R^2 = 0.40, F(2,49) = 18^{**}$ | |
| Inteligencia fluida | 0.49 | 0.1 | 0.57 | 4.85 ^{**} | | Capacidad visoespacial |
| Atención selectiva | 0.09 | 0.06 | 0.17 | 1.45 | | Capacidad visoespacial |

Nota: * $p < .01$; ** $p < .001$

Tabla 43

Análisis de Regresión jerárquica para comprobar el papel mediador de la atención selectiva en la relación existente entre la inteligencia fluida y el deterioro en las personas neurológicamente sanas

| Variable predictora | B | Error típico | β | t | Variable criterio |
|-----------------------------|------|--------------|---------|-------|--------------------|
| <i>Paso 1</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 0.01 | 0.01 | 0.27 | 2.11* | Visuoconstrucción |
| $R^2 = 0.06, F(1,50) = 4^*$ | | | | | |
| <i>Paso 2</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 0.62 | 0.21 | 0.39 | 2.98* | Atención selectiva |
| <i>Paso 3</i> | | | | | |
| Inteligencia fluida | 0.01 | 0.01 | 0.28 | 1.91 | Visuoconstrucción |
| Atención selectiva | 0 | 0.01 | 0.01 | 0.04 | Visuoconstrucción |
| $R^2 = 0.04, F(2,49) = 2$ | | | | | |

Nota: * $p < .05$

De esta manera, puede comprobarse como en el GC la atención selectiva no media la relación existente entre la inteligencia fluida y ninguna de las variables criterio examinadas.

7.5. ANÁLISIS DEL DETERIORO EN MEMORIA VERBAL ESPECÍFICO EN LA ENFERMEDAD DE PÁRKINSON SIN DEMENCIA.

7.5.1. Análisis del rendimiento mostrado por los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y las personas neurológicamente, así como el de los pacientes con deterioro cognitivo leve y los grupos sin disfunción cognitiva, en la tarea de recuerdo libre inmediato y de aprendizaje serial.

Con el objeto de comparar el rendimiento de los pacientes y las personas neurológicamente en la tarea de aprendizaje serial, el análisis de varianza (ANOVA) llevado a cabo, puso de manifiesto la ausencia de diferencias significativas únicamente en el primer ensayo, $F(1, 102) = 0.91, p = .341, \eta^2 = 0.01$, en contra de la hipótesis

planteada. En el resto de ensayos: ensayo 2, $F(1, 102) = 4.24$, $p = .042$, $\eta^2 = 0.04$, ensayo 3, $F(1, 102) = 5$, $p = .027$, $\eta^2 = 0.05$, ensayo 4, $F(1, 102) = 11.2$, $p = .001$, $\eta^2 = 0.1$, ensayo 5, $F(1, 102) = 11.02$, $p = .001$, $\eta^2 = 0.1$, las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas (ver Tabla 44).

Tabla 44

Datos descriptivos de los 5 ensayos de aprendizaje serial (recuerdo libre inmediato) del grupo de pacientes con EP-ND y las personas neurológicamente sanas

| | EP ($n = 52$) | GC ($n = 52$) |
|----------|------------------|------------------|
| | Media \pm DT | Media \pm DT |
| Ensayo 1 | 5.42 \pm 2.18 | 5.77 \pm 1.44 |
| Ensayo 2 | 7.75 \pm 2.75 | 8.67 \pm 1.7 |
| Ensayo 3 | 9.12 \pm 3.09 | 10.27 \pm 2.07 |
| Ensayo 4 | 9.46 \pm 2.79 | 11.04 \pm 1.93 |
| Ensayo 5 | 9.75 \pm 3.137 | 11.46 \pm 1.99 |

Notas. EP = Enfermedad de Parkinson; GC = Grupo Constraste; DT = Desviación Típica.

Por otro lado, un análisis de covarianza (ANCOVA), con la edad como covariable, con los datos obtenidos en los cinco ensayos del recuerdo libre inmediato del TAVEC fue realizado comparando el grupo de pacientes que mostraba disfunción cognitiva, esto es, el grupo EP-DCL, con el resto de grupos cognitivamente intactos, EP-NDCL y GC. El grupo EP-DCL rindió significativamente peor que el resto de grupos en cada uno de los ensayos: ensayo 1, $F(2, 96) = 6.91$, $p = .002$, $\eta^2 = 0.13$, ensayo 2, $F(2, 96) = 9.76$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.17$, ensayo 3, $F(2, 96) = 12.85$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.21$, ensayo 4, $F(2, 96) = 14.37$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.23$, ensayo 5, $F(2, 96) = 20.64$, $p <$

.001, $\eta^2 = 0.3$. El análisis *a posteriori* realizado con el ajuste sidak no reveló diferencias significativas en ninguno de los 5 ensayos entre el grupo EP-NDCL y el GC, $p > .05$.

Estos hallazgos son ilustrados en la Figura 14.

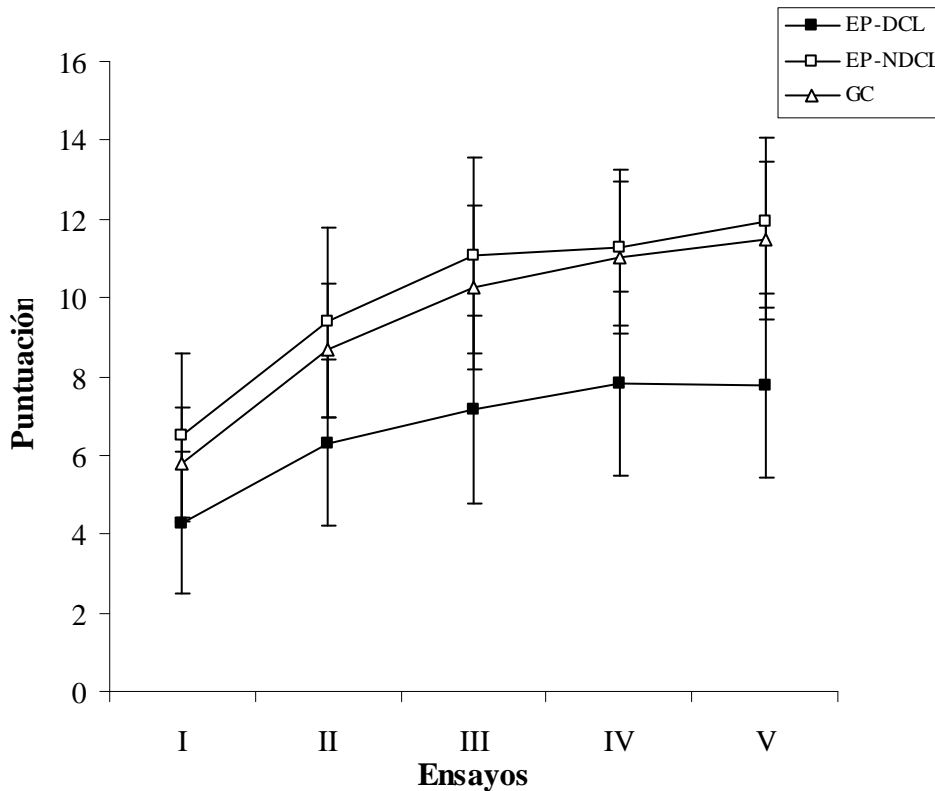


Figura 14. Ejecución en la prueba de recuerdo libre inmediato del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y GC a lo largo de los cinco ensayos de aprendizaje (de I a V).

7.5.2. La relación entre el deterioro en memoria verbal y el deterioro ejecutivo en la enfermedad de Parkinson sin demencia.

Un análisis de covarianza (ANCOVA), tomando la puntuación global del funcionamiento ejecutivo como covariable y la puntuación global en memoria verbal como variable dependiente, fue realizado con el objetivo de comprobar la siguiente hipótesis en la que se planteaba que en base a la literatura revisada las personas con EP-

ND no diferirían del grupo de personas neurológicamente sanas en su rendimiento en memoria verbal una vez que el efecto de la disfunción ejecutiva fuese controlado.

Los resultados, en contra de la hipótesis planteada, revelaron la existencia de diferencias significativas entre ambos grupos en memoria verbal, $F(1, 99) = 4.63$, $p = .034$, $\eta^2 = 0.04$, una vez controlada la influencia ejercida por el deterioro ejecutivo, $F(1, 99) = 23.79$, $p < .001$, $\eta^2 = 0.19$.

7.5.3. Análisis de las diferencias en Memoria de Reconocimiento entre los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia y el grupo contraste, así como el de los pacientes con deterioro cognitivo leve y los grupos sin disfunción cognitiva: análisis de los índices de Discriminabilidad total, de *fuentes* y *novel*.

A pesar de que en la prueba de reconocimiento no se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo clínico y el grupo contraste (ver Tabla 17), los análisis llevados a cabo muestran un significativo peor rendimiento entre los pacientes con EP-ND comparados con las personas neurológicamente sanas en los índices de Discriminabilidad Total, $\chi^2(1) = 5.18$, $p = .023$, y de *fuentes*, $\chi^2(1) = 5.56$, $p = .018$. Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos respecto al índice de Discriminabilidad *novel*, $\chi^2(1) = 1.89$, $p = .168$ (ver Tabla 45).

Tabla 45

Datos descriptivos de los índices de Discriminabilidad Total, de Fuente y Novel de la Memoria de Reconocimiento del grupo de pacientes con EP-ND y las personas neurológicamente sanas

| | EP (<i>n</i> = 52) | GC (<i>n</i> = 52) |
|--|---------------------|---------------------|
| | Media ± DT | Media ± DT |
| Índice de Discriminabilidad Total | 88.56 ± 7.31 | 92.15 ± 4.43 |
| Índice de Discriminabilidad de <i>Fuente</i> | 81.79 ± 12.69 | 88.04 ± 6.79 |
| Índice de Discriminabilidad <i>novel</i> | 91.64 ± 7.62 | 94.17 ± 4.83 |

Notas. EP = Enfermedad de Parkinson; GC = Grupo Contraste; DT = Desviación Típica.

Por otro lado, los análisis llevados a cabo mediante la división de la muestra clínica objeto de estudio en función del diagnóstico de DCL y la ausencia de disfunción cognitiva, mostraron diferencias respecto al anterior análisis en el no se realizó tal diferenciación. Así pues, tras la conversión de las puntuaciones directas en puntuaciones *z*, la comparación de los diferentes índices junto a la puntuación obtenida en la prueba de MR fue llevada a cabo. El análisis demostró un significativo deterioro en los tres diferentes subtipos de índices de discriminabilidad de la MR estudiados: Índice de Discriminabilidad Total, $\chi^2(2) = 16.54$, $p < .001$, Índice de Discriminabilidad de *Fuente*, $\chi^2(2) = 21$, $p < .001$, e Índice de Discriminabilidad *novel*, $\chi^2(2) = 6.05$, $p = .049$ (ver Figura 15).

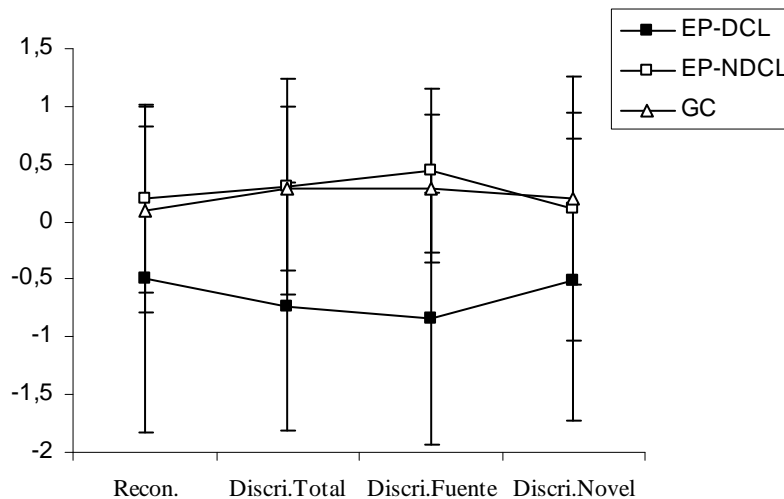


Figura 15. Medias y Desviaciones Típicas (puntuaciones z) de las puntuaciones obtenidas en los diferentes índices de Discriminabilidad de la Memoria de Reconocimiento obtenidas por los diferentes grupos estudiados (EP-DCL, EP-NDCL y GC).

7.5.4. Análisis de las diferencias en el Recuerdo y en la Memoria de Reconocimiento y sus respectivos índices de Discriminabilidad entre los pacientes con enfermedad de parkinson sin demencia y las personas neurológicamente sanas, así como el de los pacientes con deterioro cognitivo leve y los grupos sin disfunción cognitiva.

Desde una perspectiva centrada en el componente de recuperación de la memoria, la prueba de memoria de recuerdo libre a largo plazo (RL-LP) probablemente sea la medida de mayor dificultad en el TAVEC (Delis, Kramer, Kaplan y Ober, 2000). Por lo tanto, tomando en consideración este hecho, al comparar los resultados obtenidos en la Tabla 17 y Tablas 19 y 20, en los que se obtuvieron diferencias significativas entre el grupo clínico y contraste, así como entre el grupo que sufría de disfunción cognitiva y los grupos libres de deterioro cognitivo

en el RL-LP, y por otro lado, ausencia de deterioro en la MR, el perfil de memoria prototípico asociado a la EP-ND, corresponde con lo hallado en el presente estudio e ilustrado en la Figura 16.

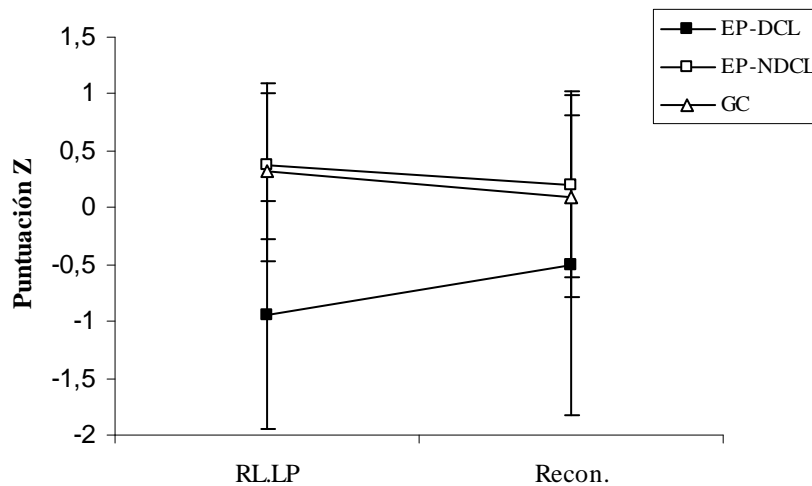


Figura 16. Medias y Desviaciones Típicas (puntuaciones z) del rendimiento en la prueba de Recuerdo Libre a Largo Plazo (RL-LP) y en la prueba de Reconocimiento del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y GC.

En este sentido, la mejora del rendimiento en MR comparada con el deterioro en RL-LP se hace evidente, incluso entre los pacientes diagnosticados de EP-DCL.

Sin embargo, como puede observarse en la Figura 17, al comparar los índices de Discriminabilidad Total y de *Fuente* de la MR, en los que los pacientes rindieron significativamente peor que el grupo de personas sanas (ver Tabla 19 y Figura 15) con la deteriorada ejecución en RL-LP, se hace evidente como no hay una mejora en el rendimiento en los dos índices de reconocimiento respecto a la prueba de recuerdo libre.

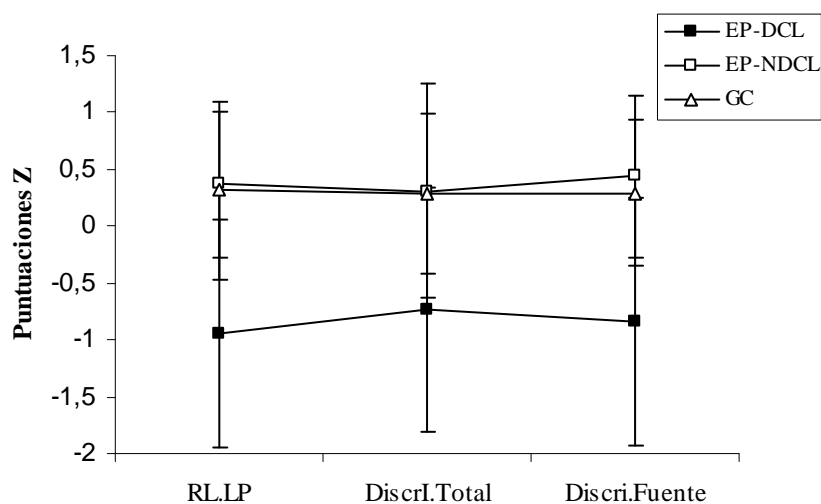


Figura 17. Medias y Desviaciones Típicas (puntuaciones z) del rendimiento en la prueba de Recuerdo Libre a Largo Plazo (RL-LP) y de los índices de Discriminabilidad Total y de *Fuente* del Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC) de los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y GC.

8. DISCUSIÓN

8.1. EL PERFIL Y EL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA.

El análisis del perfil y rendimiento cognitivo en un grupo de pacientes afectados por la EP sin demencia y libres de trastorno psiquiátrico concurrente, comparados con un grupo contraste formado por personas neurológicamente sanas y equivalentes respecto al sexo, edad, dominancia manual (*Handedness*), nivel educativo, CI premórbido y subtest de Vocabulario WAIS III, puso de manifiesto la existencia de un deterioro neuropsicológico significativo en cada una de las áreas cognitivas estudiadas: funcionamiento cognitivo global, velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual. En este sentido, los resultados corroboran lo hallado por previos estudios en las presentes áreas estudiadas (Alegret et al., 2001; Emre et al., 2007; Grossman et al., 2003; Muslimovic et al., 2005; Song, Kim, Jeong, Song y Lee, 2008).

Estos resultados sugieren que al contrario de lo planteado por previos estudios (Bosboom, Stoffers y Wolters, 2004; Marinus et al., 2003), la disfunción mostrada a través del perfil neurocognitivo global entre los pacientes con EP-ND, no tiene por qué limitarse a un déficit disejecutivo. De esta manera, sin entrar a valorar la posible causalidad que puede ejercer la disfunción ejecutiva en el resto de dominios cognitivos afectados, puede afirmarse que el deterioro en el conjunto de dominios analizados es un hecho constatable entre los pacientes con EP sin demencia (Muslimovic et al., 2005; Song et al., 2008) en torno a una aparente normalidad clínica y conservación de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

Centrándonos en el rendimiento mostrado por pacientes y personas neurológicamente sanas en las pruebas administradas, en primer lugar, cabe destacar lo hallado en relación con la evaluación del funcionamiento cognitivo global. A pesar de aparear la muestra clínica y la muestra contraste en base a la edad, los años de escolaridad, el CI premórbido y la inteligencia cristalizada, el MMSE, prueba que ha mostrado un 97% de sensibilidad en la detección de la demencia en la EP (Hobson y Meara, 1999), utilizada en el presente estudio como medida de exclusión de pacientes con posible demencia, reflejó una amplia diferencia en cuanto al funcionamiento cognitivo global entre las personas diagnosticadas de EP-ND y los sujetos pertenecientes al grupo contraste.

Por otro lado, es manifiesta la existencia de una ralentización en la velocidad de procesamiento de la información libre de componente motor o coordinación visomotora evaluada mediante las pruebas de Stroop P y Stroop C, al igual que la que requiere de esta habilidad, el TMT-A. Así pues, este dominio se encuentra deteriorado de manera significativa tal y como ha sido expuesto por estudios previos, relacionando esta con la disfunción del lóbulo frontal como responsable principal (Berry et al., 1999; Grossman et al., 2003; Lee et al., 2003).

Respecto al funcionamiento ejecutivo, cuando no se dividió la muestra clínica entre pacientes con DCL y sin DCL, no fue posible demostrar con los procedimientos estadísticos empleados diferencias significativas entre los pacientes con EP-ND y las personas neurológicamente sanas en las siguientes pruebas: el conjunto de índices del FPT, el TFVs y el Stroop Interferencia. De esta manera, cabe señalar, que a pesar de que el FPT es una prueba sensible a la disfunción del lóbulo frontal derecho (Glosser y

Goodglass, 1990; Regard et al., 1982; Santa Maria et al., 2001), ninguno de sus índices mostró diferencias significativas entre sujetos sin afectación frontoestriatal y los pacientes diagnosticados de EP-ND, pudiendo considerar el FPT una prueba con un alto umbral para la discriminación del funcionamiento ejecutivo en la EP-ND, tomando en consideración los resultados en el resto de pruebas de carácter primordialmente ejecutivo.

Por otro lado, la falta de diferencias significativas encontradas entre los pacientes y las personas sanas en la prueba de TFVs, contradice previos hallazgos en los que un bajo rendimiento en fluidez verbal semántica se ha hecho patente al compararlo con el rendimiento en fluidez verbal fonológica (Auriacombe et al., 1993; Henry y Crawford, 2004; Matison, Mayeux, Rosen y Fahn, 1982; Raskin, Sliwinski y Borod, 1992). Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, Gabrieli, Singh, Stebbins, y Goetz (1996) y Troyer, Moscovitch, Winocur, Leach y Freedman (1998) también encontraron una fluidez verbal semántica conservada. Así pues, debemos de tomar en consideración que el rendimiento en la tarea de fluidez verbal fonológica es más sensible al daño frontal y a la disfunción ejecutiva, y que por otro lado, un óptimo rendimiento en tareas de fluidez verbal semántica es más dependiente del conocimiento semántico desarrollado por los pacientes, relacionado con la actividad de los lóbulos frontales y con los lóbulos lateral temporales (Henry, Crawford y Phillips, 2004; Levy, Bayley y Squire, 2004). Por lo tanto, como consecuencia del requisito previo que impone la tarea de fluidez verbal semántica en relación a la representación del conocimiento de objetos, hechos, conceptos, así como palabras y su significado (Hodges, Salmon y Butters, 1992), en el presente estudio, este requisito previo pudo ser eliminado como consecuencia del apareamiento realizado entre pacientes y personas

sanas en los años de educación, el CI premórbido y la inteligencia cristalizada evaluada a través del subtest de Vocabulario del WAIS III. De esta manera, una vez controlado el nivel cultural y/o el conocimiento semántico, se halló un peor rendimiento en tareas de funcionamiento frontal relativamente menos dependientes del conocimiento semántico de los sujetos como ocurrió con la prueba de Matrices del WAIS III, la fluidez verbal fonológica, Stroop PC e incluso en la puntuación de fluidez verbal global, conceptualizada como medida híbrida de las capacidades fluidas y cristalizadas (Ghisletta y de Ribaupierre, 2005).

En este sentido, los resultados sugieren que entre los pacientes afectados de EP-ND, la capacidad de inhibición de respuestas inadecuadas y la flexibilidad cognitiva, así como la capacidad para la resolución de problemas complejos libres de mediación verbal para su consecución, están deterioradas a un nivel en el que los pacientes aún no refieren quejas subjetivas. Además, sin olvidar la ralentización encontrada en la velocidad de procesamiento de la información, asociada al daño cerebral frontal (Demakis, 2004), junto a la disfunción ejecutiva y descenso en el rendimiento en tareas de inteligencia fluida, pero no de tareas asociadas a la inteligencia cristalizada, todos ellos, pueden ser considerados indicadores de los cambios neurocognitivos que pueden darse entre los pacientes con EP-ND.

El análisis del rendimiento del grupo clínico comparado con el grupo de individuos sanos en la tarea de memoria verbal reveló diferencias significativas que afectaban al aprendizaje y al recuerdo verbal, puesto de manifiesto en todas y cada una de las variables de memoria estudiadas, a excepción de la memoria de reconocimiento (MR). De esta manera, fueron encontradas diferencias en la fase de adquisición del

material verbal sugiriendo así, una capacidad de aprendizaje deteriorada, al igual que un deficitario recuerdo libre y con claves semánticas a corto y a largo plazo. Para una adecuada interpretación de los datos hallados en torno al rendimiento en memoria verbal, es necesario tomar en consideración la ausencia de diferencias significativas en la MR entre ambos grupos, así como el aumento del número de falsos positivos y el bajo el índice de discriminabilidad total de la prueba de reconocimiento obtenidos por el grupo clínico, así como los resultados hallados en las tareas de recuerdo con claves. Por lo tanto, a primera vista los resultados sugieren que el rendimiento en memoria verbal en pacientes con EP sin demencia, está afectada en consonancia tal y como es planteado por la hipótesis más ampliamente aceptada. La presente hipótesis apoya la idea de que la capacidad para almacenar y consolidar la nueva información está preservada en los pacientes con EP (Amick et al., 2006; Emre et al., 2007) situando las dificultades de esta población clínica en la propia recuperación y no en la codificación del material verbal. Esta hipótesis es corroborada por el déficit mostrado en las pruebas de recuerdo libre y por la aparente ausencia de disfunción mnésica en la MR. A pesar de ello, tal y como ha sido apuntado, no debemos de obviar que en la muestra clínica estudiada también la ejecución en las tareas de recuerdo a corto y a largo plazo con claves y en los dos índices relacionados con la MR, se encuentran significativamente por debajo de lo esperado en comparación con el grupo contraste. Por lo tanto, una más amplia discusión en relación a esta hipótesis será tratada más profundamente en el apartado específico sobre los déficit en memoria verbal (p. 260 de la presente Tesis Doctoral).

Sin embargo, respecto al análisis llevado a cabo con la prueba de memoria prospectiva, en contra de la hipótesis planteada, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo clínico y contraste. Así pues, podría afirmarse que entre los

pacientes con EP-ND, el déficit ejecutivo y en memoria verbal mostrado por los pacientes no conlleva el suficiente grado de disfuncionalidad como para traducirse en una afectación en la memoria prospectiva. Este hecho puede tener su base en que la muestra clínica seleccionada a priori, ya conservaba un óptima capacidad para llevar a cabo actividades básicas de la vida diaria, y por ende, el declive de la memoria prospectiva puede conducir a una sustancial incapacidad entre los pacientes (Einstein y McDaniel, 1990). Además, al igual que Altgassen, Zölling, Kopp, Mackinlay y Kliegel (2007), los resultados del presente estudio apoyan la hipótesis de que la planificación y la óptima ejecución de intenciones indicadas previamente pueden ser llevadas a cabo por los pacientes cuando se enfatizan externamente. Por lo tanto, este hallazgo puede estar en relación con la importancia que el evaluador otorgue a la propia tarea de memoria prospectiva en comparación con el resto de pruebas administradas a lo largo del protocolo de evaluación neuropsicológico utilizado. En este caso, la prueba de memoria prospectiva fue enfatizada antes de comenzar la propia evaluación neuropsicológica. De esta manera, se le dio a cada paciente las instrucciones pertinentes sobre la tarea basada en un *evento*, la cual implicaba a la relación entre evaluador y paciente. Por otro lado, mediante la utilización de un objeto personal del paciente, se puso el acento en la tarea prospectiva basada en una *actividad* (Kliegel, et al., 2001). Este hecho apoya la idea de que priorizar, enfatizar y explicitar aquella información que ayude en el mantenimiento de la autonomía de los pacientes en su vida diaria puede ser de gran importancia.

Por otro lado, al igual que la discusión sobre el análisis en torno a la memoria verbal, la discusión realizada entorno a la capacidad viso-perceptual será tratada en su correspondiente apartado dentro del presente capítulo (p.253 del presente documento).

8.2. EL RENDIMIENTO COGNITIVO Y SU RELACIÓN CON LAS VARIABLES CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA.

En primer lugar, en base a los resultados hallados en relación a la gravedad de la enfermedad y la ejecución mostrada en las pruebas neuropsicológicas, es observable como el rendimiento cognitivo a lo largo de los tres estadios de deterioro físico motor, va disminuyendo progresivamente. A pesar de ello, ninguna medida, exceptuando la prueba de Matrices de WAIS-III y un mayor número de falsos positivos cometidos en la prueba de MR por los pacientes con mayor gravedad, difirió significativamente una vez que el nivel educativo fue controlado. Este hecho sugiere la existencia de un deterioro cognitivo progresivo a través de la gravedad de la EP en pacientes sin demencia, que solo llega a ser significativo en el funcionamiento ejecutivo cuando este es evaluado mediante tareas de razonamiento abstracto y/o tareas de solución de problemas libres de componente verbal, y mediante una reducción de la capacidad inhibitoria para producir falsos positivos en la MR. Por lo tanto, un estado de mayor afectación física o motora en la EP parece asociarse a un pobre rendimiento en tareas estrechamente asociadas con el córtex dorsolateral prefrontal (CDLPF) (Wagner, Desmond, Glover y Gabrieli, 1998; Windmann, Urbach y Kutas, 2002). Estos resultados podrían apoyar la hipótesis de que la alteración dopaminérgica pueda llegar a tener un papel en la afectación de dominios cognitivos propios de córtex prefrontal y de funciones que de este se derivan. Esto confirma a su vez la hipótesis planteada por Zgaljardi et al. (2006) de que índices dependientes del CDLPF, como en este caso podría ser el subtest Matrices del WAIS-III o la capacidad de inhibición para la no realización de falsos positivos en tareas de MR, parecen ser factores capaces de discriminar entre individuos con EP y por tanto, una

disfunción frontoestriatal, de aquellos que no sufren disfunción dopaminérgica alguna. Por el contrario, el hecho de no haber hallado diferencias significativas entre las tres submuestras clínicas en tareas de flexibilidad cognitiva, como la resistencia a la interferencia o la capacidad para suprimir una respuesta habitual a favor de una nueva, tal y como ocurre en la evaluación a través de la interferencia creada mediante el subtest de palabras-colores del Stroop o en la regulación de procesos atencionales a través la inhibición de respuestas perseverativas evaluada a través del porcentaje de perseveraciones cometido en el FPT, sugiere la no asociación entre la progresiva alteración dopaminérgica, responsable directa del deterioro motórico en la EP, y las funciones cognitivas propias del córtex cingulado anterior (CCA). Así pues, podría afirmarse que únicamente el deterioro ejecutivo dependiente de tareas propias de CDLPF empeora significativamente a medida que avanzamos a lo largo de los tres primeros estadios de la escala de Hoehn y Yahr (1967). Si bien es cierto, al igual que lo evidenciado por Muslimovic et al., (2005), en el presente estudio, el hecho de que el resto de dominios cognitivos no tuviesen relación alguna con la gravedad de la enfermedad, sugiere que la disfunción cognitiva en los pacientes con EP podría reflejar cambios neuropatológicos y no dopaminérgicos diferentes de los responsables de la sintomatología motora, como la disfunción noradrenérgica, serotoninérgica o colinérgica (Jokinen et al., 2009), aspecto apoyado por la falta de asociación entre la disfunción cognitiva y la medicación dopaminérgica.

En segundo lugar, respecto a los resultados hallados sobre la asociación existente entre el tipo de sintomatología motora y la disfunción cognitiva, los resultados no sugieren una asociación entre el fenotipo no tremórico y un mayor deterioro cognitivo como por el contrario ha sido apuntado por previos estudios (Aarsland et al.,

2003; Levy et al., 2000; Williams et al., 2007). Sin embargo, tampoco se halló mayor evidencia a favor de un mayor riesgo de disfunción cognitiva en pacientes con sintomatología predominantemente temblorosa como fue encontrado por Vingerhoets et al., (2003). Sin embargo, de acuerdo con los estudios en los que se encontró una asociación entre el subtipo Rígido-Acinético y un mayor grado de disfunción cognitiva ((Emre et al., 2007; Hanagasi y Emre, 2005; Huber et al., 1991), en nuestro estudio también encontramos que entre esta serie de pacientes las actividades instrumentales de la vida diaria asociadas al deterioro cognitivo leve en fases iniciales estaban más afectadas que en los pacientes con predominancia no tremórica.

En tercer lugar, respecto a la relación existente que puede jugar el comienzo de los signos y síntomas parkinsonianos en el hemicuerpo lateral izquierdo o derecho y el posterior desarrollo de deterioro cognitivo, los hallazgos del presente estudio pueden apoyar la hipótesis de que la sintomatología motora presentada en el hemicuerpo lateral derecho se asocia a una mayor disfunción cognitiva (Williams et al., 2007). Así pues, los pacientes con un comienzo de la enfermedad en el hemicuerpo lateral derecho, y por lo tanto una mayor afectación del hemisferio izquierdo, en comparación con los pacientes con un comienzo unilateral izquierdo de el enfermedad, cometieron un mayor número de falsos positivos en la tarea de memoria de reconocimiento. Estos resultados se asemejan a los obtenidos por los pacientes evaluados por Amick, Grace y Chou (2006), los cuales mostraron un peor rendimiento en memoria verbal. Además, el mayor número de perseveraciones cometidas por los pacientes con comienzo unilateral derecho en el FPT, podría ser relacionada con la taxonomía de *perseveraciones recurrentes* de Sandson y Albert (1987) en el que el paciente con daño en el hemisferio izquierdo comete un mayor número de perseveraciones como consecuencia de una post-

facilitación de la huella de memoria, a pesar de respetar en todo momento las instrucciones dadas para la consecución de la tarea. De esta manera, entendiendo las perseveraciones cometidas en la tarea de fluidez espacial como un problema de índole más mnésico que visoespacial, puede concluirse lo siguiente: una mayor afectación de dominios propios del hemisferio izquierdo, tales como tareas en la que se da una conjunción de procesos ejecutivos y de memoria verbal, se verán más afectados entre los pacientes con comienzo de la EP en el hemicuerpo lateral derecho.

En cuarto lugar, respecto al conjunto de variables clínicas y demográficas estudiadas en relación al rendimiento neuropsicológico de los pacientes, una vez controlada la influencia de la edad y el deterioro normal asociado al envejecimiento, la inteligencia cristalizada, evaluada a través del subtest Vocabulario del WAIS III, y entendida como reserva cognitiva de la muestra clínica (Lezak et al., 2004, p.92), mostró el papel esencial que juega en la interpretación de los datos encontrados. Por lo tanto, puede concluirse que un menor nivel cultural, o de inteligencia cristalizada, se asocia con un peor rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento, de funcionamiento ejecutivo, de memoria verbal y de capacidad visoespacial. De esta manera, estos resultados apoyan la hipótesis que el nivel cultural y/o la inteligencia cristalizada puede actuar como modulador de la disfunción en ciertas capacidades en la EP sin demencia. Por otro lado, es importante destacar como el recuerdo libre a corto plazo y con claves y el recuerdo con claves a largo plazo parece más afectado por la sintomatología neuropsiquiátrica.

Finalmente, en contra de lo posiblemente esperado, así como de previos estudios en los que se relacionaban las dificultades para inhibir la atención a estímulos

distractores o el deterioro de la memoria prospectiva con los fallos cognitivos que ocurren en el funcionamiento de la vida diaria de los pacientes (Deijen, Stoffers, Berendse y Wolters, 2006; Cahn et al., 1998; Katai et al., 2003), en nuestro estudio, las actividades instrumentales de la vida diaria evaluadas a través del FAQ, no se vieron afectadas particularmente por el deterioro ejecutivo mostrado por los pacientes. En lugar de ello, una vez que la influencia ejercida por la edad de los pacientes fue controlada, la disfunción en la velocidad de procesamiento de la información fue el único índice neuropsicológico que se asoció al deterioro de las actividades instrumentales de la vida diaria asociadas al deterioro de cognitivo en fases iniciales. Sin embargo, nuestros resultados pueden ser relacionados con los resultados obtenidos por Cahn et al. (1998) quienes hallaron una estrecha relación entre las actividades instrumentales de la vida diaria y el rendimiento en el TMT en los pacientes con EP. Así como con lo sugerido por Bronnick et al. (2006), quienes informaron de que el deterioro de la atención sostenida podría ser un importante predictor de las actividades de la vida diaria en los pacientes con EP. Asimismo, Poliakoff y Smith-Spark (2008) encontraron cierta relación entre los fallos cognitivos que se dan en el día a día de los pacientes y problemas de mayor distractibilidad.

Por lo tanto, podría afirmarse que los fallos cognitivos hallados en la evaluación neuropsicológica se relacionan con las dificultades que muestran los pacientes en llevar a cabo actividades instrumentales de la vida diaria a pesar de que aún no muestran un deterioro de las mismas. Además, centrándonos más específicamente en los resultados obtenidos, podríamos sugerir que el deterioro en las actividades instrumentales de la vida diaria se relaciona con la ralentización del procesamiento de la información que sufren los pacientes afectados de EP.

8.3. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Los resultados indican que el 42% de los pacientes de la muestra clínica mostraron una evidente disfunción cognitiva tomando como referencia el rendimiento cognitivo de las personas neurológicamente sanas. Mediante la utilización de estrictos criterios para la realización del diagnóstico de DCL, el presente estudio obtuvo una proporción de pacientes sin demencia pero con DCL semejante a lo hallado por previos estudios. En este sentido, un 53% de los pacientes fue diagnosticado de DCL en el estudio llevado a cabo por Janvin et al. (2006) en un muestra clínica con 11.2 años de duración media de enfermedad. Por otro lado, Muslimovic et al. (2005) encontró que el 24% de los pacientes recién diagnosticados, con una media de 18.8 meses de duración de la enfermedad, mostró algún tipo de disfunción cognitiva sin llegar a cumplir criterios de demencia.

Nuestros resultados apoyan la idea de que la edad avanzada y un comienzo más tardío de la enfermedad (Aarsland et al., 2004; Emre et al., 2007; Muslimovic et al., 2005; Williams-Gray et al., 2007) pueden ser los principales factores demográficos y clínicos asociados a la disfunción cognitiva en la EP. Además, en contra de lo hallado por previos estudios (Locascio et al., 2003; Galvin et al., 2006) y al igual que Janvin et al. (2006), una mayor duración de la enfermedad no se asoció a la disfunción cognitiva. En relación a las diferencias encontradas entre la muestra con disfunción cognitiva y el resto de muestras estudiadas, destacan un menor número de años de educación y un menor rendimiento en la prueba de inteligencia cristalizada. Estas diferencias podrían

estar asociadas a la mayor edad mostrada por los pacientes con EP-DCL. Por esta razón, en el análisis del rendimiento en las pruebas neuropsicológicas la edad fue controlada, tomando en consideración el grado de reserva cognitiva que estaba asociada a esta, así como los cambios neurocognitivos normales asociados a la edad (Finkel et al., 2007). Por otro lado, a pesar de cumplir estrictamente los criterios para el diagnóstico del DCL para el que deben de ser excluidos los pacientes que no conserven un grado óptimo en el desempeño de las actividades básicas de la vida diaria (Petersen et al., 1999), y haber excluido 4 pacientes como consecuencia de una posible alteración en su funcionalidad (FAQ \geq 6), el grupo de pacientes con DCL a pesar de mostrar una conservación de las actividades instrumentales de la vida diaria, mostró un mayor deterioro de las mismas en comparación con los pacientes sin disfunción cognitiva. De esta manera, estos resultados sugieren que la disfunción cognitiva leve a lo largo del conjunto de dominios estudiados en fases iniciales se asocia con una mayor afectación de las actividades instrumentales y sociales en la vida diaria de los pacientes con EP-DCL en comparación con aquellos pacientes más jóvenes con un óptimo rendimiento cognitivo. Además, la sintomatología neuropsiquiátrica a pesar de ser relativamente escasa, también se asoció con el diagnóstico de DCL, así como un mayor nivel de estrés referido por los familiares de primer orden. Por lo tanto, mediante el control del posible efecto de la sintomatología depresiva en el rendimiento neuropsicológico, los resultados continuaron reflejando diferencias significativas entre el grupo diagnosticado de DCL y el grupo de pacientes sin DCL en el conjunto de áreas neuropsicológicas estudiadas: velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual. En vista de los hallazgos referidos en relación a la sintomatología depresiva y el rendimiento cognitivo en la EP, podría afirmarse que los déficits cognitivos siguen sin poder ser explicados únicamente por la presencia de

sintomatología depresiva o neuropsiquiátrica, al igual que ha sido referido por estudios previos (Muslimovic et al., 2005).

Respecto a los subtipos de DCL, como consecuencia del bajo número de sujetos hallados entre los tres subtipos de DCL, se descartó la realización de cualquier tipo de análisis respecto a su relación con las diferentes variables clínicas y sociodemográficas estudiadas. Sin embargo, tomando en consideración los propios datos descriptivos, el subtipo de múltiples dominios cognitivos fue el predominante. Este dato, junto al análisis del perfil neuropsicológico mostrado por los pacientes con DCL, sugiere que el núcleo de la disfunción cognitiva leve en la EP no se limita a la disfunción ejecutiva, sino que el espectro del deterioro neuropsicológico se extiende a lo largo del conjunto de pruebas estudiadas: velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual. De esta manera, al igual que recientes estudios llevados a cabo, los resultados sugieren que una reducida actividad dopaminérgica en el núcleo caudado no se relaciona exclusivamente con el deterioro de las clásicas funciones del lóbulo frontal, sino que también se asocia a un deficitario rendimiento en pruebas de memoria verbal y visual (Jokinen et al., 2009; Song et al., 2008) entre los pacientes diagnosticados de EP-DCL.

En vista de los hallazgos, es destacable el mayor número de diferencias significativas encontradas una vez realizada la división entre el grupo diagnosticado de DCL y el resto de grupos cognitivamente intactos; el grupo de pacientes sin disfunción cognitiva y el grupo de personas neurológicamente sanas, en comparación con los análisis realizados sin llevar a cabo tal distinción. Así pues, una vez controlada la edad y el nivel socio-educativo asociado a esta, entre las pruebas que en análisis anteriores no

habían destacado por su bajo rendimiento entre los pacientes con EP, en esta ocasión se obtuvieron peores ejecuciones por parte de los pacientes con EP-DCL. Este es el caso de: el TFVs, el BFRT, y los índices asociados al FPT, a excepción del número de diseños correctos y perseveraciones realizadas, y la tarea de memoria prospectiva.

Así pues, un deficiente rendimiento en las dos pruebas de fluidez verbal en los pacientes con EP-DCL, plantea la existencia de un deterioro en la capacidad organizativa para la recuperación y recuerdo verbal en tiempo restringido, así como en la autoiniciación y autocontrol de la cognición (Henry y Crawford, 2004). Además, puede sugerirse con extrema cautela que en la muestra estudiada de pacientes con DCL, no se halló una disfunción exclusivamente ejecutiva relacionada con un déficit frontal, sino que esta podría estar relacionada en la recuperación de información semántica cuyo sustrato neural se relaciona con la afectación del lóbulo temporal medial como bien ha sido propuesto por previos estudios (Pihlajamaki et al., 2000; Williams-Gray et al., 2007).

Respecto al bajo rendimiento mostrado por los pacientes con EP-DCL en el BFRT y el resto de pruebas viso-perceptuales, este es discutido en el apartado dedicado al deterioro viso-perceptual de la presente discusión (p. 253). En relación al bajo porcentaje de diseños correctos y el mayor porcentaje de perseveraciones realizadas en el FPT, puede afirmarse que los pacientes con disfunción cognitiva leve muestran una irregular producción como consecuencia de una deteriorada planificación (Lezak et al., 2004, p.626) y una ralentización de la velocidad de procesamiento, quizá asociada con la disfunción del lóbulo frontal derecho. Además, el mayor porcentaje de perseveraciones en el FPT, podría ser propuesto como un indicador propio de la

disfunción cognitiva en la EP, ya que la inapropiada repetición, sin interrupción de un comportamiento es conceptualizado como un índice del funcionamiento ejecutivo relacionado neuroanatómicamente con el daño de los ganglios basales (Sandson y Albert, 1984).

Por otro lado, el deterioro en memoria prospectiva podría relacionarse con la asociación existente entre este índice ecológico y el deterioro mostrado en memoria verbal y funcionamiento ejecutivo, además de una mayor tendencia hacia la afectación de actividades instrumentales de la vida diaria, a pesar de su conservación, que fue observable entre los pacientes con DCL. Además, puede afirmarse que el énfasis puesto en su consecución durante la evaluación neuropsicológica, no ejerció influencia alguna en su preservación. Sin embargo, estos resultados hallados entorno al FPT y la memoria prospectiva en los pacientes con DCL, deben ser tomados de manera cautelosa como consecuencia de la imposibilidad de ejercer un control sobre la edad de los pacientes.

El análisis del rendimiento en memoria verbal de los pacientes con EP-DCL reveló diferencias significativas en el conjunto total de medidas estudiadas a excepción de la MR. En este sentido, al igual que los análisis llevados a cabo sin realizar la distinción entre pacientes con DCL y sin DCL, las conclusiones que nos sugieren los resultados serían las mismas. A pesar de ello, es en el análisis del rendimiento mnésico donde conviene tomar en mayor consideración los tamaños del efecto de las diferencias encontradas. Así pues, es en las tareas de memoria verbal libre o con claves donde se encuentran mayores diferencias entre los pacientes con DCL y el resto de grupos sin disfunción cognitiva.

8.4. ANÁLISIS ESPECÍFICO DEL DETERIORO VISO-PERCEPTUAL EN LOS PACIENTES DIAGNOSTICADO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA.

En primer lugar, el primer hallazgo a destacar en el análisis visuoperceptual llevado a cabo, es la comprobación de las diferencias significativas entre el grupo clínico y contraste halladas en dos de las tres pruebas que integraban la evaluación visuoperceptual en el protocolo de evaluación neuropsicológico. De esta manera, tras encontrar un rendimiento por debajo de lo esperado en tareas como el JLO y la Copia de Pentágonos, los resultados obtenidos son consistentes con estudios previos en los que se informa de un deterioro visoespacial y visoconstructivo entre los pacientes con EP-ND (Alegret et al., 2001; Kemps et al., 2005; Muslimovic et al., 2005; Uc et al., 2005). Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en las tareas de reconocimiento de caras y fluidez espacial, evaluadas a través del BFRT y el FPT respectivamente. A pesar de ello, en el análisis del rendimiento cognitivo de los pacientes diagnosticados de DCL comparado con los pacientes libres de disfunción cognitiva y el GC, sí se obtuvieron diferencias significativas en ambas pruebas entre el grupo EP-DCL y el resto grupos. Estos resultados, por lo tanto, sugieren que la ejecución en tareas viso-perceptuales está afectada en pacientes con EP-ND, pero tomando en consideración una serie de aspectos. En este sentido, debido al amplio espectro con que es entendida la función visuoperceptual, los resultados pueden verse afectados en función de diferentes áreas estudiadas que la engloban, las diferentes pruebas utilizadas para valorarlas, así como el espectro de pacientes objeto de estudio. Por lo tanto, las discrepancias encontradas en torno a la disfunción visuoperceptual en la EP pueden ser explicadas por la heterogeneidad metodológica existente a través de los diferentes estudios llevados a cabo. Por otro lado,

la disfunción en el reconocimiento facial y la fluidez espacial es solo patente entre los pacientes diagnosticados de DCL, no entre los pacientes con EP-NDCL. En este sentido, es importante concluir que el Benton Facial Recognition Test (BFRT) así como el Five Point Test (FPT) pueden ser pruebas que no discriminan apropiadamente entre los pacientes con EP-ND y los sujetos control debido posiblemente a diferentes razones que serán expuestas a continuación.

Así pues, en lo referente a la ausencia de deterioro en el reconocimiento perceptual de rostros no familiares entre los pacientes, nuestros resultados están en consonancia con los recientes hallazgos en los que el deterioro se sitúa en la memoria de reconocimiento de caras no familiares y no en la percepción de las mismas (Kida, Tachibana, Takeda, Yoshikawa y Okita, 2007). Además, no debemos olvidar que la presente prueba ha sido considerada como una herramienta de screening dirigida a identificar déficits más groseros en el reconocimiento facial (Christensen, Riley, Heffernan, Love y McLaughlin Sta Maria, 2002) e incluso, pacientes con prosopagnosia de desarrollo han llegado a realizar de forma óptima la prueba (Duchaine y Nakayama, 2004). No por ello, debemos de concluir que la normal ejecución en BFRT demuestre una adecuada discriminación facial entre los pacientes con EP. Al igual que en los pacientes con prosopagnosia de desarrollo, las puntuaciones obtenidas a través de esta prueba deben de ser consideradas con cautela, además de contrastadas con otra serie de pruebas complementarias.

Por otro lado, es sorprendente como los resultados obtenidos a partir de los diferentes índices de una tarea como el FPT no difirieren entre los pacientes y los contrastes. El FPT es una prueba diseñada para valorar la fluidez espacial en la que

capacidades como la velocidad de procesamiento, visoespaciales y/o visuoespaciales pueden jugar un importante papel para su ejecución (Glosser y Goodglass, 1990; Regard et al., 1982). Así mismo, la presente herramienta distingue entre pacientes sin disfunción frontal de los que pueden padecerla (Lee et al., 1997). Además, su potencial utilidad se ha situado por encima de la detección dicotómica de la presencia o ausencia de deterioro, sino ha sido propuesta para su empleo en la cuantificación del grado de deterioro (Santa Maria, Martin, Morrow y Gouvier, 2001).

Una de las razones que podría ser tomada en consideración para poder explicar los hallazgos entorno a esta prueba, puede ser inferida a partir de los análisis realizados mediante los modelos de regresión lineal múltiple. En este sentido, la presencia de deterioro en habilidades viso-perceptuales, como los resultados obtenidos en capacidad visoespacial y visuoespacial en los pacientes, parece depender del papel que juega el deterioro en la capacidad de inhibición cognitiva o el deterioro en atención selectiva como ha sido informado en previas investigaciones (Amick, 2003; Kemps et al., 2005; Levin et al., 1991; Rilling, 2003).

Por consiguiente, es importante no obviar las discrepancias obtenidas respecto a los diferentes componentes cognitivos relacionados con el rendimiento viso-perceptual entre los pacientes y los contrastes. Parece que la ejecución de las personas neurológicamente sanas en las tareas visoespaciales, visuoespaciales y de fluidez espacial requieren de la inteligencia fluida para su manejo, una vez la inteligencia cristalizada es controlada. Sin embargo, entre los pacientes, este modelo únicamente se replica respecto a la fluidez espacial, relacionándose el deterioro en atención selectiva como último componente predictor de la variable criterio. De esta manera, parece que a

pesar de que el deterioro en atención selectiva también se relaciona con la ejecución en fluidez espacial, por detrás de la inteligencia fluida, este no es suficiente como para poder afectar el rendimiento en la tarea del FPT.

Estos hallazgos son apoyados por el modelo mediacional desarrollado en la presente investigación. Mediante el presente modelo, se demuestra como el deterioro en la capacidad de inhibición cognitiva o el deterioro en atención selectiva, media completamente la estrecha relación existente entre la inteligencia fluida y la capacidad visoespacial y visuoconstructiva existente en los pacientes. Sin embargo, entre las personas neurológicamente sanas la atención selectiva no llegó ni siquiera a mediar parcialmente la relación existente entre la inteligencia fluida y la capacidad visoespacial y visuoconstructiva.

En el mismo sentido, covariando la puntuación obtenida en el Stroop-PC, la ausencia de diferencias significativas entre el grupo clínico y contraste en el JLO y la Copia de Pentágonos, apoyan las hipótesis anteriormente planteadas.

Respecto al análisis cualitativo de los errores cometidos en el JLO, los pacientes realizaron significativamente un mayor número de errores graves; esto es, errores intracuartantes graves, intercuadrantes, además de horizontales y verticales. Al igual que en el estudio realizado por Alegret et al. (2001), los hallazgos confirman una notable disfunción visoespacial comprobable a través de las diferencias significativas existente en el análisis cuantitativo y cualitativo entre pacientes y sujetos sanos. Sin embargo, diferimos al concluir que la pobre ejecución en el JLO no puede también estar afectada por una disfunción atencional, por la existencia de diferencias significativas

entre el grupo clínico y contraste a partir del análisis cualitativo realizado tal y como Alegret et al. (2001) plantean en su estudio. A partir de los presentes hallazgos, puede observarse como existe una disfunción visoespacial característica en los pacientes con EP-ND comprobada a través de las diferencias halladas en el análisis cualitativo realizado. Sin embargo, este hecho no tiene por qué provocar el rechazo de la hipótesis de que procesos atencionales afectados, como lo es en este caso el deterioro en atención selectiva, estén implicados o sean predictores significativos de la organización visoespacial medida a través del JLO.

Como conclusión, puede afirmarse con cautela que las diferentes áreas visoperceptuales en la EP-ND se verán afectadas en función de la relación que mantengan con la deteriorada atención selectiva y no tanto por el conjunto de tareas consideradas clásicamente frontales, como la capacidad de resolución de problemas novedosos o la fluidez verbal. Por lo tanto, al parecer, una vez controlada la inteligencia cristalizada o la reserva cognitiva, para la adecuada ejecución de tareas visoespaciales y visuoconstructivas como el JLO y la Copia de Pentágonos, la conservación de procesos atencionales parece crucial.

Por otro lado, se comparó el tipo de errores realizados en el JLO entre los grupos con EP-DCL, EP-NDCL y las personas neurológicamente sanas. Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que los pacientes con disfunción cognitiva leve cometen errores cualitativamente diferentes de los que cometen los pacientes cognitivamente intactos y de los cometidos por los controles sanos, en contra de la hipótesis anteriormente planteada. Así pues, la realización de una mayor proporción de dos errores intracuantales graves, errores intercuadrantes y errores verticales y

horizontales es de utilidad en la diferenciación de pacientes que sufren de DCL de los pacientes cognitivamente intactos. En este sentido, sería de gran utilidad la inclusión en la evaluación neuropsicológica clínica el análisis cualitativo del JLO, como prueba que ayuda a discernir entre los pacientes con disfunción cognitiva y actividades básicas de la vida diaria preservadas, de aquellos pacientes cognitivamente intactos.

De esta manera, tomando en consideración anteriores estudios de neuroimagen, el procesamiento visoespacial se ha relacionado con regiones parietales derechas (Gur et al., 2000; Hamsher et al., 1992; Ng et al., 2000), además de hallarse actividad en las áreas occipital dorsolateral derecha y parietal posterior (Abe et al., 2003). Sin embargo, en relación con los hallazgos del presente estudio, los resultados no son concluyentes como para poder afirmar que en la EP el deterioro visoespacial podría estar asociado única y exclusivamente con la disfunción de *la vía del dónde*. De la misma forma que es difícil afirmar que el deterioro visoespacial en la EP se establece como consecuencia de un deterioro genuino aislado, al igual que ocurre con la capacidad visuoconstructiva.

En vista de los hallazgos referidos anteriormente, cabe destacar la estrecha relación que mantienen los procesos visoespaciales y visuoconstructivos con procesos atencionales y ejecutivos. En consecuencia, es enormemente complicado parcelar una función cognitiva que depende y se relaciona, directa e indirectamente, con componentes críticos propios de circuitos que transcurren a través de los ganglios basales y que implican a áreas corticales tales como el córtex dorsolateral prefrontal y el córtex cingulado anterior (Obeso et al., 2000; Zgaljardic et al., 2006; Cronin-Golomb y Braun, 1997), propuestos en el presente estudio como mediadores de tareas visoespaciales y visuoconstructivas.

Conviene señalar, respecto a las tareas comúnmente utilizadas para evaluar la ejecución de la función viso-perceptual en la EP, que estas posiblemente estén diferencialmente afectadas por la influencia de la sintomatología parkinsoniana en contra de la hipótesis anteriormente planteada. Así pues, la influencia de la gravedad de la enfermedad parece diferir en considerar si la consecución de la tarea requiere de componentes motóricos. Este hecho se constata cuando se relaciona el grado de severidad, estimada mediante la escala de Hoehn y Yahr, con el pobre rendimiento en la tarea de Copia de Pentágonos. Este mismo hecho ha sido verificado tras la utilización de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth como medida visuoconstructiva (Noe-Sebastian et al., 1999). Por el contrario, de la misma forma que en estudios anteriores no se obtuvieron correlaciones significativas entre la severidad de los síntomas motores y pruebas visoespaciales (Cronin-Golomb y Braun, 1997). Asimismo, en el presente estudio la gravedad de la enfermedad tampoco se asoció con la pobre ejecución en el JLO, siendo la inteligencia cristalizada tras, controlar la edad de los pacientes, el principal predictor de la tarea visoespacial por encima de la edad de inicio de la enfermedad. Esto corrobora la relación hallada entre el JLO, el CI premórbido y los años de educación; correlaciones también halladas a su vez, en la tarea visuoconstructiva. No obstante, también fueron observadas correlaciones significativas entre el JLO y la sintomatología neuropsiquiátrica así como con las actividades básicas de la vida diaria medidas a través del FAQ, correlación esta última no hallada con la Copia de Pentágonos.

Finalmente, y como recomendaciones en relación a la evaluación viso-perceptual en la EP, debería de tomarse en consideración las diferentes áreas que la

integran y especificar cuál de ellas es objeto de estudio. Así, si el objetivo fuese valorar la función visoespacial, esta no debería de ser confundida mediante la elección de tareas constructivas y/o visuoespaciales como la subprueba de Cubos del WAIS III o la copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, en las que los resultados, en comparación con la tareas propiamente visoespaciales, pueden ser influidos de forma diferencial por las propias características clínicas y demográficas de los pacientes. Por lo tanto, para mejorar la validez y la robustez de los estudios tanto transversales como longitudinales en relación a la presente área con enfermos de Parkinson sería recomendable la adopción de un protocolo de evaluación unificado para la evaluación de la misma.

8.5. ANÁLISIS ESPECÍFICO DEL DETERIORO DE LA MEMORIA VERBAL EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON SIN DEMENCIA.

Los hallazgos obtenidos en relación a memoria verbal sugieren un deterioro de la misma tal y como ha sido apuntado anteriormente. Sin embargo, centrándonos en el aprendizaje serial verbal, en contra de lo esperado, no se obtuvieron diferencias significativas en el primer ensayo de recuerdo libre inmediato entre el grupo de pacientes y el grupo de personas neurológicamente sanas. No obstante, a lo largo de los restantes ensayos de aprendizaje, las diferencias en la adquisición de la información entre el grupo clínico y el grupo contraste fueron incrementándose. Estos resultados, al igual que lo recogido por Breen (1993), concuerdan con un uso similar de estrategias entre pacientes y sujetos sanos en los ensayos de aprendizaje, sin embargo la capacidad de adquisición de la información verbal parece estar a priori afectada entre los pacientes.

Por otro lado, se aprecian evidencias a favor de la hipótesis planteada, una vez que la muestra clínica fue diferenciada en base al diagnóstico de DCL. Esta serie de pacientes se diferenciaron de manera significativa del resto de pacientes y personas libres de disfunción cognitiva desde el primer ensayo de aprendizaje. Además, si se toman en consideración los tamaños del efecto, las estimaciones de las diferencias obtenidas a medida que se avanza a lo largo de los ensayos estas van aumentando. Este hecho evidencia una mayor incapacidad para la adquisición de información verbal por parte de los pacientes diagnosticados de DCL.

Con respecto a la interpretación de los resultados obtenidos en las tareas de aprendizaje serial y recuerdo, en las cuales se obtuvieron diferencias significativas tanto en las tareas de recuerdo libre como con claves, no se verifica la hipótesis ampliamente aceptada de que los déficits en memoria verbal en la EP-ND son secundarios a una disfunción del sistema frontal (Buytenhuifs et al., 1994; Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1990). Además, en este mismo sentido, y en relación a la influencia de la disfunción frontal en los procesos mnésicos en la EP-ND, en contra de lo hallado por estudios como el de Stefanova et al. (2001), tras controlar la influencia del deterioro ejecutivo asociado a la disfunción frontal, el grupo de personas neurológicamente sanas aún continuaba rindiendo significativamente mejor que los pacientes en el conjunto de pruebas de memoria. Por lo tanto, antes de haber discutido los resultados relativos a la MR, podríamos afirmar que los pacientes con EP-ND muestran un deterioro de la memoria verbal así como una evidente disfunción ejecutiva. No obstante, a pesar de no poder concluir que el deterioro en memoria verbal sea debido exclusivamente a una disfunción ejecutiva, sí parece probable que los resultados pueden relacionarse con un

deterioro específico en la codificación y almacenamiento de la información en los que, tal y como anteriormente ha sido referido, la reducción de la actividad dopaminérgica en el núcleo caudado y la atrofia hallada en el hipocampo así como en los lóbulos prefrontales podrían estar implicados (Camicioli et al., 2003; Jokinen et al., 2009).

Finalmente, el deterioro en el rendimiento de la memoria de reconocimiento (MR) se hace patente a través de un elevado número de falsos positivos, la baja capacidad de discriminación en la prueba de MR y una baja puntuación en el índice de Discriminabilidad de *Fuente* entre los pacientes con EP-ND. De esta manera, el significativo número elevado de falsos positivos y la baja capacidad de discriminación entre el material objeto de recuerdo y el material distractor presentado en la fase de adquisición, índices estrechamente asociados a la disfunción prefrontal (Swick y Knight, 1999; Windmann et al., 2002), sugiere que la memoria de reconocimiento se ve afectada en función del grado de disfunción prefrontal presentada por la muestra clínica seleccionada para llevar a cabo el estudio. Aspecto que puede ser captado más sensiblemente por los dos índices estudiados: el número de falsos positivos y la capacidad de Discriminabilidad total y de Discriminabilidad de *Fuente*.

Por otro lado, al dividir la muestra en pacientes con DCL y pacientes y personas sin disfunción cognitiva, pudo comprobarse como los pacientes con EP-DCL vieron deteriorado su funcionamiento en todos los índices de Discriminabilidad de la MR estudiados, incluido la Discriminabilidad *novel*, asociada con el daño de estructuras temporales mediales (Delis et al., 1991; Fine et al., 2008). Por lo tanto, los resultados sugieren que los pacientes diagnosticados de DCL parecen sufrir de una incapacidad para codificar y/o almacenar el material previamente presentado. Sin embargo, no

debemos de obviar que no se obtuvieron diferencias significativas en la tarea de MR del TAVEC. Este hecho puede tener su explicación en la siguiente reformulación teórica: si se conceptualiza la disfunción cognitiva como un continuo a lo largo del cual los pacientes sin demencia se sitúan en diferentes niveles, en la evaluación de índices neuropsicológicos claves para la comprensión de la misma en la EP-ND, como en este caso lo es la MR, en función de donde se encuentren situados los pacientes seleccionados a lo largo de este continuo, los resultados obtenidos de un estudio a otro podrían ser contradictorios. En el mismo sentido, tampoco puede ser obviada la adecuación del nivel de dificultad de las pruebas administradas, como en nuestro caso ocurrió con la prueba de MR del TAVEC, en la que no se obtuvieron diferencias significativas ni tan siquiera entre los pacientes con DCL y el grupo contraste, a diferencia de lo encontrado a través de los diferentes índices de Discriminabilidad que de ella se derivan.

8.6. LIMITACIONES METODOLÓGICAS Y REFLEXIONES SOBRE EL PRESENTE ESTUDIO.

En primer lugar, cabe señalar que entre las principales limitaciones del presente estudio están:

- a. Las limitaciones propias de un estudio transversal, que mantiene como objetivo principal la evaluación de una cuestión de naturaleza puramente evolutiva y que será tomada en consideración como objeto de un futuro seguimiento longitudinal.

- b. Las relativas a la selección y el tamaño muestral. La reducción de la muestra clínica se realizó en favor de una selección más válida y fiable de la casuística objeto de estudio. Por lo tanto, los estrictos criterios de selección de la muestra clínica hicieron que parte del grupo de pacientes que mostraron una disposición a participar fuesen excluidos por motivos como el cumplimiento de criterios para el establecimiento del diagnóstico de depresión mayor, deterioro asociado a patología vascular, parkinsonismo atípico... etc.

- c. En el mismo sentido que lo apuntado anteriormente, debido a los pequeños tamaños muestrales de los subtipos de DCL que mostraron los pacientes con EP, no se pudieron llevar a cabo los análisis estadísticos esperados con estos. Por lo tanto, futuros estudios en los que se incluyan un mayor número de pacientes correspondientes a cada subtipo de DCL y su relación con el riesgo a desarrollar un cuadro de demencia, son necesarios.

- d. En relación a la evaluación de la gravedad de la enfermedad, la no inclusión de la escala UPDRS limita la posibilidad de realizar conclusiones más fiables y válidas acerca de la relación existente entre el deterioro cognitivo y el deterioro físico de la enfermedad.

- e. Respecto a la propia evaluación neuropsicológica, no fueron utilizadas pruebas para la evaluación de la memoria no verbal como la Figura Compleja de Rey-Osterrieth, la cual hubiese sido de gran utilidad en la comparación con el rendimiento en memoria verbal. Por otro lado, pruebas con objeto de evaluar la memoria de trabajo como el subtest de Dígitos o el de Letras y Números del

WAIS-III tampoco fueron incluidas. Sin embargo, debido a la duración estimada para la administración del protocolo neuropsicológico, la inclusión de tales pruebas podría haber supuesto la contaminación del rendimiento cognitivo como consecuencia de la fatiga.

- f. A pesar de recoger e informar sobre la medicación antiparkinsoniana y psicofarmacológica administrada a la muestra clínica, en el presente estudio no pudo comprobarse su impacto en la ejecución de las pruebas que conformaron el protocolo de evaluación neuropsicológico.

Por otro lado, en base a los resultados y tomando en consideración las limitaciones del presente estudio, puede concluirse que de cara al futuro queda por establecer prospectivamente la evolución del rendimiento cognitivo en relación a la gravedad física de la propia enfermedad y la posible evolución de los pacientes diagnosticados de EP-ND. Además, como sugerencia para futuras investigaciones, basándonos en los hallazgos del presente estudio, debería de tomarse en consideración la conceptualización de la disfunción cognitiva en la EP como un continuo a lo largo del cual se sitúan los pacientes sin demencia en diferentes niveles. Así pues, en función de donde se encuentren situados los pacientes seleccionados, los resultados obtenidos de un estudio pueden diferir de un estudio a otro. Estas diferencias también pueden estar basadas en la no adecuada elección de pruebas de evaluación neuropsicológicas con las que se pretende evaluar los diferentes dominios cognitivos. A modo de ejemplo, este aspecto puede relacionarse con la valoración de la capacidad visoespacial mediante el uso de pruebas visoconstructivas. Relacionado con la evaluación neuropsicológica de

pacientes con EP sin demencia también ha de apuntarse que debe de tomarse en consideración la adecuación del nivel de dificultad de las pruebas administradas.

Finalmente, al igual que lo realizado en el presente estudio en el que se trató de evaluar la priorización de la información que ayuda en el mantenimiento de la autonomía de los pacientes en su vida diaria, como en la tarea de memoria prospectiva, desde una perspectiva de intervención neuropsicológica, es necesario la inclusión de índices de valoración ecológicos que aporten evidencias de la utilidad del desarrollo de estrategias rehabilitadoras.

9. CONCLUSIONES

A continuación se exponen las principales conclusiones que se derivan de los resultados obtenidos en el presente estudio:

1. Los pacientes afectados por la EP sin demencia, libres de trastorno psiquiátrico concurrente en los cuales aún no se refieren quejas subjetivas y muestran una conservación de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, presentan un deterioro neuropsicológico significativo en cada una de las áreas cognitivas estudiadas: funcionamiento cognitivo global, velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual. Por lo tanto, la disfunción mostrada a través del perfil neurocognitivo global entre los pacientes con EP-ND, no se limita a un único déficit disejecutivo.
 - a. La ralentización en la velocidad de procesamiento de la información se hace patente tanto en pruebas que requieren de componente motor para su consecución como las que están libres de tal componente.
 - b. La disfunción ejecutiva es evidente en el deterioro de tareas que requieren de la capacidad de inhibición de respuestas inadecuadas y de flexibilidad cognitiva, así como la capacidad para la resolución de problemas complejos libres de mediación verbal para su consecución.
2. Dentro del dominio viso-perceptual, los resultados muestran la existencia tanto de alteraciones visoespaciales como visoconstructivas entre los pacientes con EP-ND. Sin embargo, el reconocimiento perceptual de rostros no familiares entre los pacientes está conservado si no se divide la muestra clínica entre

pacientes con DCL y sin DCL. En este sentido, es importante tener en consideración que las puntuaciones obtenidas a través del BFRT deben de ser tomadas con cautela, al ser esta una prueba de cribaje, además de contrastadas con otra serie de pruebas complementarias en los pacientes con EP-ND.

- a. Para la adecuada ejecución de tareas visoespaciales y visuoespaciales como el JLO y la Copia de Pentágonos, la conservación de procesos atencionales, como la atención selectiva parece crucial. Por lo tanto, puede afirmarse con cautela que las diferentes áreas viso-perceptuales en la EP-ND se verán afectadas en función de la relación que mantengan con el grado de deterioro de la atención selectiva y no tanto por el conjunto de tareas consideradas clásicamente frontales, como la capacidad de resolución de problemas novedosos o la fluidez verbal.
- b. El modelo mediacional puesto a prueba, corrobora los resultados anteriormente hallados. Así pues, se demuestra como el deterioro en la capacidad de inhibición cognitiva o el deterioro en atención selectiva, media completamente la estrecha relación existente entre la inteligencia fluida y la capacidad visoespacial y visuoespacial existente en los pacientes. Sin embargo, entre las personas neurológicamente sanas, la atención selectiva no llega a mediar ni tan siquiera de forma parcial la relación existente entre la inteligencia fluida y la capacidad visoespacial y visuoespacial.
- c. Los resultados apoyan la hipótesis de la existencia de una disfunción visoespacial característica en los pacientes con EP-ND, comprobada a través de las diferencias halladas en el análisis cualitativo realizado en el

JLO. Sin embargo, este hecho no tiene por qué provocar el rechazo de la hipótesis de que procesos atencionales afectados, como lo es en este caso el deterioro en atención selectiva, estén implicados o sean predictores significativos de la organización visoespacial medida a través del JLO.

- d. Los pacientes con disfunción cognitiva leve cometen errores cualitativamente diferentes de los que cometen los pacientes cognitivamente intactos y de los cometidos por los controles sanos. En este sentido, sería de gran utilidad la inclusión en la evaluación neuropsicológica clínica el análisis cualitativo del JLO, como prueba que ayuda a discernir entre los pacientes con disfunción cognitiva y actividades básicas de la vida diaria preservadas, de aquellos pacientes cognitivamente intactos.
- e. La influencia de la gravedad de la enfermedad parece tener un impacto en la consecución de tareas que requieren de componentes motóricos para su realización en la evaluación viso-perceptual. Este hecho se constata cuando se relaciona el grado de severidad, estimada mediante la escala de Hoehn y Yahr, con el pobre rendimiento en la tarea de Copia de Pentagonos.
- f. En relación con los hallazgos del presente estudio, es difícil afirmar que el deterioro visoespacial en la EP-ND se establece como consecuencia de un deterioro genuino aislado, al igual que puede ocurrir con la capacidad visuoconstructiva, única y exclusivamente asociado con la disfunción de *la vía del dónde*. En este sentido, es enormemente complicado parcelar una función cognitiva que depende y se relaciona, directa e indirectamente, con componentes críticos propios de circuitos que

transcurren a través de los ganglios basales y que implican a áreas corticales tales como el córtex dorsolateral prefrontal y el córtex cingulado anterior (Obeso et al., 2000; Zgaljardic et al., 2006; Cronin-Golomb y Braun, 1997).

3. El deterioro en memoria verbal mostrado por los pacientes diagnosticados de EP-ND, en contra de la hipótesis planteada, parece relacionarse con un deterioro específico en la codificación y almacenamiento de la información en los que la reducción de la actividad dopaminérgica en el núcleo caudado y la atrofia hallada en el hipocampo así como en los lóbulos prefrontales (Camicioli et al., 2003; Jokinen et al., 2009) podrían estar implicados. Por lo tanto, los resultados obtenidos sugieren el rechazo de la hipótesis que atribuye las dificultades que muestran los pacientes en memoria verbal a la imposibilidad de recuperar la información previamente registrada o codificada.
 - a. Respecto a la relación entre el rendimiento en las tareas de memoria verbal y la disfunción ejecutiva, no puede concluirse que el deterioro en memoria verbal sea debido exclusivamente a la disfunción ejecutiva que muestran los pacientes.
 - b. Sin embargo, la memoria de reconocimiento se ve afectada en función del grado de disfunción prefrontal presentada por la muestra clínica seleccionada para llevar a cabo el estudio. Aspecto que puede ser captado más sensiblemente, en comparación con la prueba de memoria de reconocimiento del TAVEC, por los siguientes índices estudiados: el número de falsos positivos y la capacidad de Discriminabilidad total y de

Discriminabilidad de *Fuente* de la prueba de memoria de reconocimiento.

- c. Los pacientes diagnosticados de DCL parecen sufrir de una incapacidad más acusada para codificar y/o almacenar el material previamente presentado hecho que se concluye a partir de los resultados obtenidos en el índice de Discriminabilidad *novel*, en el cual el mostraron un rendimiento significativamente inferior.
 - d. El recuerdo libre a corto plazo y con claves y el recuerdo con claves a largo plazo parece más afectado por la sintomatología neuropsiquiátrica.
 - e. El déficit ejecutivo y en memoria verbal mostrado por los pacientes no conlleva el suficiente grado de disfuncionalidad como para traducirse en una afectación en la memoria prospectiva. Además, los resultados apoyan la hipótesis de que la planificación y la óptima ejecución de intenciones indicadas previamente pueden ser llevadas a cabo por los pacientes cuando se enfatizan externamente, tal y como trató de realizarse con la tarea de memoria prospectiva. Este hecho apoya la idea de que priorizar, enfatizar y explicitar aquella información que ayude en el mantenimiento de la autonomía de los pacientes en su vida diaria puede ser de gran importancia.
4. Parece que la existencia de un deterioro cognitivo progresivo a través de la gravedad de la EP en pacientes sin demencia solo llega a ser significativo en el funcionamiento ejecutivo cuando este es evaluado mediante tareas de razonamiento abstracto y/o tareas de solución de problemas libres de componente verbal, y mediante una reducción de la capacidad inhibitoria para

producir falsos positivos en la MR. Por lo tanto, un estado de mayor afectación física o motora en la EP-ND parece asociarse a un pobre rendimiento en tareas estrechamente asociadas con el córtex dorsolateral prefrontal (CDLPF) (Wagner, Desmond, Glover y Gabrieli, 1998; Windmann, Urbach y Kutas, 2002).

- a. Estos resultados podrían apoyar la hipótesis de que la alteración dopaminérgica pueda llegar a tener un papel en la afectación de dominios cognitivos propios de córtex prefrontal y de funciones que de este se derivan, confirmando a su vez la hipótesis planteada por Zgaljardi et al. (2006) de que índices dependientes del CDLPF parecen ser factores capaces de discriminar entre individuos con EP y, por tanto, una disfunción frontoestriatal de aquellos que no sufren disfunción dopaminérgica alguna.
 - b. Por otro lado, el hecho de que el resto de dominios cognitivos no tuviesen relación alguna con la gravedad de la enfermedad, sugiere que la disfunción cognitiva en los pacientes con EP podría reflejar cambios neuropatológicos y no dopaminérgicos diferentes de los responsables de la sintomatología motora, como la disfunción noradrenérgica, serotoninérgica o colinérgica (Jokinen et al., 2009).
5. Los resultados respecto a la asociación existente entre el tipo de sintomatología motora y la disfunción cognitiva no sugieren una asociación específica entre ninguno de los dos fenotipos estudiados, el rígido-acinético y el tremórico, y un mayor deterioro cognitivo. Sin embargo, parece existir una tendencia mayor

hacia la afectación de las actividades instrumentales de la vida diaria asociadas al deterioro cognitivo leve entre los pacientes con predominancia no tremórica.

6. La sintomatología motora presentada en el hemicuerpo lateral derecho se asocia a una mayor disfunción cognitiva. De esta manera, una mayor afectación de dominios propios del hemisferio izquierdo, tales como tareas en la que se da una conjunción de procesos ejecutivos y de memoria verbal, se verán más afectados entre los pacientes con comienzo de la EP en el hemicuerpo lateral derecho.
7. Puede concluirse que un menor nivel cultural, o de inteligencia cristalizada, se asocia con un peor rendimiento en tareas de velocidad de procesamiento, de funcionamiento ejecutivo, de memoria verbal y de capacidad visoespacial. De esta manera, estos resultados apoyan la hipótesis que el nivel cultural y/o la inteligencia cristalizada puede actuar como modulador de la disfunción en ciertas capacidades en la EP sin demencia.
8. Los resultados sugieren que las dificultades que muestran los pacientes en llevar a cabo actividades instrumentales de la vida diaria, a pesar de que aún no es perceptible un deterioro de las mismas, se relaciona con la ralentización del procesamiento de la información que sufren los pacientes afectados de EP-ND.
9. Con respecto a los pacientes diagnosticados de DCL, se puede concluir que la edad avanzada y un comienzo más tardío de la enfermedad pueden ser los

principales factores demográficos y clínicos asociados a la disfunción cognitiva en la EP.

- a. La disfunción cognitiva leve a lo largo del conjunto de dominios cognitivos estudiados en fases iniciales, se asocia con una tendencia hacia una mayor afectación de las actividades instrumentales en la vida diaria de los pacientes con EP-DCL, sin estar aún deterioradas, en comparación con aquellos pacientes más jóvenes con un óptimo rendimiento cognitivo.
- b. Los déficits cognitivos siguen sin poder ser explicados únicamente por la presencia de la sintomatología depresiva y/o neuropsiquiátrica.
- c. Entre los pacientes diagnosticados de DCL no se halló una disfunción exclusivamente ejecutiva relacionada con un déficit frontal, sino que esta podría estar relacionada en la recuperación de información semántica, cuyo sustrato neural se relaciona con la afectación del lóbulo temporal medial como bien ha sido propuesto por previos estudios (Pihlajamaki et al., 2000; Williams-Gray et al., 2007). Además, esta serie de pacientes muestran una irregular producción como consecuencia de una planificación deteriorada (Lezak et al., 2004, p. 626) y una ralentización de la velocidad de procesamiento, quizá asociada con la disfunción del lóbulo frontal derecho.
- d. El deterioro en memoria prospectiva podría relacionarse con la asociación existente entre este índice ecológico y el deterioro mostrado en memoria verbal y funcionamiento ejecutivo, además de una mayor

tendencia hacia la afectación de actividades instrumentales de la vida diaria, a pesar de su conservación.

10. Finalmente, tomando en consideración las aportaciones y limitaciones del presente estudio, abogamos por que el futuro de la investigación neuropsicológica en la enfermedad de Parkinson vaya encaminada hacia la construcción de nuevos y/o renovados paradigmas teóricos adaptados a las propias necesidades de intervención clínica de los pacientes, que ayuden a dilucidar la orientación a tomar en el desarrollo de estrategias rehabilitadoras.

10. BIBLIOGRAFIA

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., and Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: An 8-year prospective study. *Archives of neurology*, 60, 387-392.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., and Kragh-Sorensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology*, 56, 730-736.
- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A., et al. (2004). The Rate of Cognitive Decline in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 61 , 1906-1911.
- Aarsland, D., Ballard, C., Larsen, J. P., and McKeith I. (2001). A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *International journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 528-536.
- Aarsland, D., and Cummings, J. L. (2002). Depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106, 161-162.
- Aarsland D., Perry R., Brown A., Larsen J. P. and Ballard C. (2005). Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Annals of Neurology*. 58, 773-776.

- Aarsland D., Zaccai, J., and Brayne C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 20, 1255–1263.
- Abe, Y., Kachi, T., Kato, T., Arahata, Y., Yamada, T., Washimi, Y., et al. (2003). Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 419-422.
- Albin, R. L., Young, A. B., and Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12, 366-375.
- Alegret M., Vendrell, P., Junque, C., Valldeoriola F., and Tolosa E. (2001). Visuospatial Deficits in Parkinson's Disease Assessed by Judgment of Line Orientation Test: Error Analyses and Practice Effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 592-598.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., and Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 357-381.
- Alonso-Prieto, E., Esteban, E. M., Trujillo-Matienzo, C., Lara-Fernández, G. E., Roussó-Viota, T., y CorderoEiriz, A. (2003). Alteraciones específicas de la atención en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 36, 1015-1018.

Altgassen, M., Zolig, J., Kopp, U., Mackinlay, R., and Kliegel, M. (2007). Patients with Parkinson's disease can successfully remember to execute delayed intentions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 888-892.

Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., and Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21, 1123-1130.

American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^o ed.* Washington DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (3rd ed., revised). Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Amick, M. M. (2003). Visuospatial deficits in parkinson's disease. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 64, (3-B), 1480.

- Amick, M. M., Grace, J., and Chou, K. L. (2006). Body side of motor symptom onset in Parkinson's disease is associated with memory performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 736-740.
- Atkinson, R. C., and Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 225, 82-90.
- Auriacombe, S., Grossman, M., Carvell, S., Gollomp, S., Stern, M. B., and Hurtig, H. I. (1993). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease *Neuropsychology*, 7, 182-192.
- Azuma, T., Cruz, R. F., Bayles, K. A., Tomoeda, C. K., and Montgomery, E. B. (2003). A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18, 1043-1049.
- Baddeley A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory?. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 417-423.
- Baddeley, A. D., and Hitch, G. (1974). Working memory. New York: Academic Press.
- Bak, T. H., Caine, D., Hearn, V. C., and Hodges, J. R. (2006). Visuospatial functions in atypical parkinsonian syndromes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 77, 454-456.

- Baldo, J. V., Delis, D., Kramer, J., and Shimamura, A. P. (2002). Memory performance on the California Verbal Learning Test-II: findings from patients with focal frontal lesions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 539-546.
- Ballard, C. G., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., et al. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, 59, 1714-1720.
- Ballard, C., Ziabreva, I., Perry, R., Larsen, J. P., O'Brien, J., McKeith, I., et al. (2006). Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology*, 67, 1931-1934.
- Banich, M. T. (1997). *Neuropsychology*. Boston: Houghton Mifflin.
- Baron, R. M., and Kenny, D. A. (1986). The moderator–mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51, 1173-1182.
- Barona, A., Reynolds, C. R., and Chastain, R. (1984). A demographically based index of premorbid intelligence for the WAIS-R. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 885-887.

- Basic, J., Katic, S., Vranic, A., Zarevski, P., Babic, T., and Mahovic-Lakusic, D. (2004). Cognition in Parkinson's disease. *Croatian Medical Journal*, 45, 451-456.
- Bassett, S. S. (2005). Cognitive impairment in Parkinson's Disease. *Primary Psychiatry*, 12, 50-55.
- Benedet, M. J., y Alejandre, M. A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España Complutense*. Madrid: TEA ediciones.
- Benito-Cuadrado, M. M., Esteba-Castillo, S., Bohm, P., Cejudo-Bolivar, J., and Penacasanova, J. (2002). Semantic verbal fluency of animals: a normative and predictive study in a Spanish population. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 24, 1117-1122.
- Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-Gonzalez, J. M., Porta-Etessam, J., Trincado, R., Vega, S., et al. (2004). Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 62, 734-741.
- Benton, A. L., Hamsher, K. de S., Varney, N. R., and Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. New York: Oxford University Press.

- Benton, A. L., Varney, N. R., and Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment. A clinical test. *Archives of Neurology*, 35, 364-367.
- Berry, E. L., Nicolson, R. I., Foster, J. K., Behrmann, M., and Sagar, H. J. (1999). Slowing of reaction time in Parkinson's disease: the involvement of the frontal lobes. *Neuropsychología*, 37, 787-795.
- Beyer, M. K., Janvin, C. C., Larsen, J. P., and Aarsland, D. (2007). A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78, 254-259.
- Biggins, C. A., Boyd, J. L., Harrop, F. M., Madeley, P., Mindham, R. H., Randall, J. I. and Spokes, E. G. (1992). A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55, 566-571.
- Bilbao-Bilbao, A. y Seisdedos, N. (2004). Eficacia de una fórmula de estimación de la inteligencia premórbida en la población española. *Revista de Neurología*, 38, 431-434.
- Blanchet, S., Marié, R. M., Dauvillier, F., Landeau, B., Benali, K., Eustache, F., and Chavoix C. (2000). Cognitive processes involved in delayed non-matching-to-sample performance in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 7, 476-483.

- Blasi, G., Goldberg, T. E., Elvevag, B., Rasetti, R., Bertolino, A., Cohen, J., et al. (2007). Differentiating allocation of resources and conflict detection within attentional control processing. *European Journal of Neuroscience*, 25, 594-602.
- Blocq, P., Marinesco. G. (1893). Sur un cas de tremblement Parkinsonien hemiplegique, symptomatique d'une tumeur de peduncule cerebral. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 5, 105-111.
- Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N. C., Rogers, K., Morrow, L., and Kim, Y. (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Archives of neurology*, 41, 485-490.
- Bosboom, J. L., Stoffers, D., and Wolters, ECh. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 111 (10-11), 1303-1315.
- Bourke, J., Castleden, C. M., Stephen, R., and Dennis, M. (1995). A comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 703-705.
- Braak, H., and Braak, E. (2000). Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 247 (2), 3-10.

- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. and Braak E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24, 197-211.
- Braak, H., Rüb, U., Jansen Steur, E. N. H., Del Tredici, K., and de Vos, R. A. I. (2005). Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*, 64, 1404-1410.
- Bradley, V. A., Welch, J. L., and Dick, D. J. (1989). Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 52, 1228-1235.
- Brand, M., Labudda, K., Kalbe, E., Hilker, R., Emmans, D., Fuchs, G., Kessler, J., et al. (2004). Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, 15 (3-4), 77-85.
- Breen E. K. (1993). Recall and recognition memory in Parkinson's disease. *Cortex*, 29, 91-102.
- Brissaud, E. (1895). *Lecons sur les Maladies Nerveuses*. Paris: Masson et Cie.
- Bronnick, K., Ehrt, U., Emre, M., De Deyn, P. P., Wesnes, K., Tekin, S., et al. (2006). Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 1136-1142.

- Brown, R.G., and Marsden, C.D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: From description to theory. *Trends in Neuroscience*, 13, 21–29.
- Bruck, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, T., and 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 & Psychiatry*, 75, 1467-1469.
- Bruna, O., Roig, C., Junqué, C., Vendrell, P., and Grau-Veciana. (2000). Relationship between visuospatial impairment and oculomotor parameters in Parkinson's disease. *Psicothema*. 12, 187-191.
- Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molloy, S., O'Brien, J. T., and McKeith, I. G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 585-589.
- Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., Williams, E. D., and O'Brien, J. T. (2004). Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127, 791-800.

- Buytenhuijs, E. L., Berger, H. J., Van Spaendonck, K. P., Horstink, M. W., Borm, G. F., and Cools, A. R. (1994). Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 32, 335-342.
- Byrnes, C. M. (1926). A contribution to the pathology of paralysis agitans. *Archives of Neurological Psychiatric*, XV, 405.
- Cahn, D. A., Sullivan, E. V., Shear, P. K., Pfefferbaum, A., Heit, G., and Silverberg, G. (1998). Differential contributions of cognitive and motor component processes to physical and instrumental activities of daily living in Parkinson's disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 13, 575-583.
- Calne, D. (2000). A definition of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2, 39-40.
- Calne, D. B. (1989). Parkinson's Disease: One disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 18-21.
- Calne, D. B., and Stoessl, A. J. (1986). Early parkinsonism. *Clinical Neuropharmacology*, 9, 3-8.
- Camicioli, R., Moore, M. M., Kinney, A., Corbridge, E., Glassberg, K., and Kaye, J. A. (2003). Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Movement Disorders*, 18, 784-790.

- Caparros-Lefebvre, D., Pecheux, N., Petit, V., Duhamel, A., and Petit, H. (1995). Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58, 51-55.
- Carlsson, A. (1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological. Review*, 11, 490-493.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., and Magnusson., T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180, 1200.
- Carlsson, A., Lindqvist, M., Magnusson, T., Waldeck, B. (1958). On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127, 471.
- Carroll, J.B. (1993). *Human cognitive abilities. A survey of factor analytic studies*. New York: Cambridge: Cambridge University Press.
- Casey, B. J., Thomas, K. M., Welsh, T. F., Badgaiyan, R. D., Eccard, C. H., Jennings, J. R., et al. (2000). Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97, 8728-8733.
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54, 1-22.

Charcot J. M. (1875). *Lecons sur les maladies du système nerveux*. 2^a Ed. Paris: Delahaye et Lecrosnier.

Charcot, J. M. (1877). *Lectures on diseases of the nervous system Lecture V*. London: The New Sydenham Society. (129).

Charcot, J. M. (1882). *Lecciones sobre las enfermedades del Sistema Nervioso dadas en la Salpêtrière*. Coleccionadas y publicadas por Bouneville. Traducidas en 1882 por Flores M. Tomo I, Madrid: Imprenta de Pérez Dubrul.

Charcot J. M., Vulpian, A. (1861). De la paralysie agitante. *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie*, 8, 765-767.

Christensen, K. J., Riley, B. E., Heffernan, K. A., Love, S. B., and McLaughlin Sta Maria, M. E. (2002). Facial recognition test in the elderly: norms, reliability and premorbid estimation. *Clinical Neuropsychologist*, 16, 51-56.

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences* (Second edition). New York: Academic Press.

Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112, 155-159.

Cohen, N. J., and Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210, 207-210.

- Cohen, R. A., Kaplan, R. F., Moser, D. J., Jenkins, M. A., and Wilkinson, H. (1999). Impairments of attention after cingulotomy. *Neurology*, *53*, 819-824.
- Colcher, A. and Simuni, T. (1999). Clinical manifestations of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America*, *83*, 327- 347.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., & Sullivan, E. V. (1993). Short-term memory and temporal ordering in early Parkinson's disease: Effects of disease chronicity and medication. *Neuropsychologia*, *31*, 933-949.
- Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., and Tovee, M. J. (2004). Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*, 371-377.
- Cronin-Golomb, A., and Braun, A. E. (1997). Visuospatial Dysfunction and Problem Solving in Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, *11*, 44-52.
- Crook, T., Bartus, R. T., Ferris, S. H., Whitehouse, P., Cohen, G. D., and Gershon S. G. (1986). Age-associated memory impairment: Proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: Report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, *2*, 261-276.

- Cubo E., Bernard B., Leurgans S., and Raman R. (2000). Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clinical Neuropharmacology*, 23, 331-334.
- Cummings, J. L. (1986). Subcortical dementia. Neuropsychology, neuropsychiatry, and pathophysiology. *British Journal of Psychiatry*, 149, 682-697.
- Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review *The American Journal of Psychiatry*. 149, 443-454.
- Cummings, J. L., Darkins, A., Mendez, M., Hill, M. A., and Benson, D. F. (1988). Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*, 38, 680-684.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., and Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Dagher, A., Owen. A. M., Boecker, H., and Brooks, D. J. (2001). The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 124, 1020-1032.
- Davidson, S., Cronin-Golomb, A. and Lee, A. (2005). Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research*, 45, 1285-1296.

- Davidson, P. S. R., Anaki, D., Saint-Cyr, J. A., Chow, T. W., and Moscovitch, M. (2006). Exploring the recognition memory deficit in Parkinson's disease: Estimates of recollection versus familiarity. *Brain: A Journal of Neurology*, *129*, 1768-1779.
- de Frias, C. M., Dixon, R. A., and Strauss, E. (2006). Structure of four executive functioning tests in healthy older adults. *Neuropsychology*, *20*, 206-214.
- Deijen, J. B., Stoffers, D., Berendse, H. W., Wolters, ECh., and Theeuwes, J. (2006). Abnormal susceptibility to distracters hinders perception in early stage Parkinson's disease: a controlled study. *BMC Neurology*, *6* (43).
- Del Ser-Quijano, T. y Muñoz-García, D. (2003). *Test de Cribaje de los 7 minutos*. Madrid: Cansen-Cilag.
- .
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., and Ober, B. A. (1987). *California Verbal Learning Test*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., and Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test-II, Second Edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., and Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders.

Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology, 3 (1), 19-26.

della Sala, S., di Lorenzo, G., Giordano, A., and Spinnler, H. (1986). Is there a specific visuo-spatial impairment in Parkinsonians?, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49, 1258-1265.

Demakis, G. J. (2004). Frontal lobe damage and tests of executive processing: A meta-analysis of the category test, Stroop test, and Trail Making Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 441–450.

Denckla, M. B. (1996). Research on executive function in a neurodevelopmental context: Application of clinical measures. *Developmental Neuropsychology*, 12 (1), 5-15.

Diamond, S. G., and Markham, C. H. (1983). Evaluating the evaluations: or how to weigh the scales of parkinsonian disability. *Neurology*, 33, 1098-2009.

Dominey, P. F., Ventre-Dominey, J., Broussolle, E., and Jeannerod, M. (1997). Analogical transfer is effective in a serial reaction time task in Parkinson's disease: evidence for a dissociable form of sequence learning. *Neuropsychologia*, 35 (1), 1-9.

- Doyon, J., Gaudreau, D., Laforce, R. Jr., Castonguay, M., Bedard, P. J., Bedard, F., et al. (1997). Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain & Cognition*, *34*, 218-245.
- Duarte, A., Ranganath, C., and Knight, R. T. (2005). Effects of unilateral prefrontal lesions on familiarity, recollection, and source memory. *Journal of Neuroscience*, *25*, 8333-8337.
- Dubois, B., Boller, F., Pillon, B., & Agid, Y. (1991). *Cognitive deficits in Parkinson's disease. Handbook of neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier. In F. Boller & J. Grafman.
- Dubois, B., and Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, *244* (1), 2-8.
- Duchaine, B. C., and Nakayama, K. (2004). Developmental prosopagnosia and the Benton Facial Recognition Test. *Neurology*, *62*, 1219-1220.
- Dugbartey, A. T., Sanchez, P. N., Gail Rosenbaum, J., Mahurin, R. K., Mark Davis, J., and Townes, B. D. (1999). WAIS-III Matrix Reasoning Test Performance in a Mixed Clinical Sample. *Clinical Neuropsychologist*, *13*, 396-404.
- Dujardin, K., Defebvre, L., Grunberg, C., Becquet, E., and Destee, A. (2001). Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. *Brain*, *124*, 389-398.

- Dujardin, K., and Laurent, B. (2003). Dysfunction of the human memory systems: role of the dopaminergic transmission. *Current Opinion in Neurology*, 16, 11-16.
- Duncan, J., Burgess, P., and Emslie, H. (1995). Fluid intelligence after frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 33, 261-268.
- Duyckaerts, C., Gaspar, P., Costa, C., Bonnet, A. M., and Hauw, J. J. (1993). Dementia in Parkinson's disease: Morphometric data. *Adv Neurol*, 60, 447-455.
- Ebadi, M. S., and Pfeiffer, R. (2005). *Parkinson's disease*. Florida: CRC, Boca Raton.
- Edelstyn, N. M. J., Mayes, A. R., Condon, L., Tunnicliffe, M., and Ellis, S. J. (2007). Recognition, recollection, familiarity and executive function in medicated patients with moderate Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychology*, 1, 131-147.
- Ehringer, H., and Hornykiewicz, O. (1960). Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen der extrapyramidalen Systems. *Klin. Wochenschr*, 38, 1236-1239.
- Einstein, G. O., Holland, L. J., McDaniel, M. A., and Guynn M. J. (1992). Age-related deficits in prospective memory: the influence of task complexity. *Psychology & Aging*, 7, 471-478.

- Einstein, G. O., and McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16, 717-726.
- Emre, M. (2003). What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Movement Disorder*, 18, 63–71.
- Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D. J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., et al. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 22, 1689-1707.
- Eslinger, P. J., and Grattan, L. M. (1994). Altered serial position learning after frontal lobe lesion. *Neuropsychología*, 32, 729-739.
- Factor, S. A. and Weiner, W. J. (2002). *Parkinson Disease. Diagnosis and Clinical Management*. New York: Demos.
- Fahn S. (2003). Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 991, 1-14.
- Fahn, S., Elton, R. L., and Members of the UPDRS Committee. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. In S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein, & D. M. Calne (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease and Appendices I and II* (pp. 153–163). New York: Macmillan.

Feigin, A., Ghilardi, M. F., Carbon, M., Edwards, C., Fukuda, M., Dhawan, V., et al. (2003). Effects of levodopa on motor sequence of learning in Parkinson's disease. *Neurology*, *60*, 1744-1749.

Fenelon, G., Mahieux, F., Huon, R., and Ziegler, M. (2000). Hallucinations in Parkinson's disease prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, *123*, 733-745.

Fernandez, H. H., Crucian, G. P., Okun, M. S, Price, C. C., and Bowers, D. (2005). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: The challenge and the promise. *Neuropsychiatric Disease And Treatment*, *1* (1), 37-50.

Field, A. (2005). *Discovering statistics using SPSS* (Second Edition). London: Sage Publications.

Filoteo, J. V, and Maddox, W. T. (1999). Quantitative modeling of visual attention processes in patients with Parkinson's disease: effects of stimulus integrality on selective attention and dimensional integration. *Neuropsychology*. *13*, 206-222.

Filoteo, J. V., Rilling, L. M., Cole, B., Williams, B. J., Davis, J. D., Roberts J. W. (1997). Variable memory profiles in Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *19*, 878-888.

- Finali, G., Piccirilli, M., and Rizzuto, S. (1995). Neuropsychological characteristics of parkinsonian patients with lateralized motor impairment. *Journal of Neural Transmission - Parkinsons Disease & Dementia Section*, 9 (2-3), 165-176.
- Fine, E. M., Delis, D. C., Wetter, S. R., Jacobson, M. W., Hamilton, J. M., Peavy, G., et al. (2008). Identifying the "source" of recognition memory deficits in patients with Huntington's disease or Alzheimer's disease: Evidence from the CVLT-II. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30 (4), 463-470.
- Finkel, D., Reynolds, C. A., McArdle, J. J., and Pedersen, N. L. (2007). Age changes in processing speed as a leading indicator of cognitive aging. *Psychology & Aging*, 22, 558-568.
- Finton, M. J., Lucas, J. A., Graff-Radford, N. R., and Uitti, R. J. (1998). Analysis of visuospatial errors in patients with Alzheimer's disease or Parkinson's disease. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 20, 186-193.
- Flicker, C., Ferris, S. H., and Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: Predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-1009.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-98.

- Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., and Barker, R. A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, *127*, 550-60.
- Frank, E. M., McDade, H. L., and Scott, W. K. (1996). Naming in dementia secondary to Parkinson's, Huntington's, and Alzheimer's diseases. *Journal of Communication Disorders*, *29*, 183-197.
- Frank, L., Lloyd, A., Flynn, J. A., Kleinman, L., Matza, L. S., Margolis, M. K., Bowman, L., and Bullock, R. (2006). Impact of cognitive impairment on mild dementia patients and mild cognitive impairment patients and their informants. *International Psychogeriatrics*, *18*, 151-162.
- Frazier, P. A., Tix, A. P., and Barron, K. E. (2004). Testing moderator and mediator effects in counseling psychology research. *Journal of Counseling Psychology*, *51*, 115-134.
- Freeman, R. Q. (1999). Visuoconstructional performance of Alzheimer's, vascular and Parkinson's disease patients on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, *60* (4-B), 1850.
- Freeman, R. Q., Giovannetti, T., Lamar, M., Cloud, B. S., Stern, R. A., Kaplan, E., et al. (2000). Visuoconstructional problems in dementia: contribution of executive systems functions. *Neuropsychology*, *14*, 415-426.

Gabrieli, J. D. E., Singh, J., Stebbins, G. T., and Goetz, C. G. (1996). Reduced working memory span in Parkinson's disease: Evidence for the role of frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology*, *10*, 321-332.

Galvin, J. E., Pollack, J., and Morris, J. C. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, *67*, 1605-1611.

García Ruiz, P. J. (1996). Neurología bíblica. *Revista de Neurología*, *24*, 580-581.

García Ruiz, P. J. (2004). Prehistoria de la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, *19*, 735-737.

Gauthier, S., Scheltens, P. y Cummings, J. L. (2006). *Enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados*. Barcelona: Ars Medica.

Ghisletta, P., and de Ribaupierre, A. (2005). A dynamic investigation of cognitive dedifferentiation with control for retest: Evidence from the Swiss Interdisciplinary Longitudinal Study on the Oldest Old. *Psychology and Aging*, *20*, 671-682.

Gilbert, B., Belleville, S., Bherer, L., and Chouinard, S. (2005). Study of verbal working memory in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *19*, 106-114.

- Girotti, F., Carella, F., Grassi, M. P., Soliveri, P., Marano, R., and Caraceni, T. (1986). Motor and cognitive performances of parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49, 657-660.
- Glosser G., and Goodglass H. (1990). Disorders in executive control functions among aphasic and other brain-damaged patients. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 12, 485-501.
- Golden, C. J. (1978). *Stroop color and word test: a manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, Illinois: Stoelting Co.
- Golden, C. J. (2005). *Stroop Test de Colores y Palabras (5ª Edición)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Goldstein, F. C., and Green, R. C. (1995). Assessment of problem solving and executive functions. In R. L. Mapou, and J. Spector (Eds.), *Clinical neuropsychological assessment: A cognitive approach* (pp. 49–81). New York: Plenum.
- Gowers, W. R. (1893). *A Manual of Diseases of the Nervous System, Vol. II*. Philadelphia: Blakiston.
- Graf, P., and Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, 11, 501-518.

Grossman, M., Carvell, S., Peltzer, L., Stern, M. B., Gollomp, S., and Hurtig, H. I. (1993). Visual Construction Impairments in Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, 7, 536-547.

Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Lee, C., Alsop, D., Detre, J., et al. (2003). Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease: an fMRI study. *Neurology*, 60, 775-781.

Grossman, M., Zurif, E., Lee, C., Prather, P., Kalmanson, J., Stern, M. B., et al. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 16, 174-181.

Gur, R. C., Alsop, D., Glahn, D., Petty, R., Swanson, C. L., Maldjian, J. A., et al. (2000). An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain & Language*, 74, 157-170.

Gurd, J. M. (1995). Frontal dissociations: Evidence from Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 9, 55-68.

Guttman, M., Kish, S. J., and Furukawa, Y. (2003). Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease. *Canadian Medical Association journal*, 168, 293-301.

Hakim, A. M., and Mathieson, G. (1978). Basis of dementia in Parkinson's disease. *Lancet*, 2, 729.

Hakstian, A. R., Roed, J. C., and Lind, J. C. (1979). Two-sample T^2 procedure and the assumption of homogenous covariance matrices. *Psychological Bulletin*, 86, 1255-1263.

Hamsher, K., Capruso, D. X., and Benton, A. (1992). Visuospatial judgment and right hemisphere disease. *Cortex*, 28, 493-495.

Hanagasi, H. A., and Emre, M. (2005). Treatment of behavioural symptoms and dementia in Parkinson's disease. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19, 133-146.

Hantz, P., Caradoc-Davies, G., Caradoc-Davies, T., Weatherall, M. and Dixon, G. (1994). Depression in Parkinson's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 151, 1010-1014.

Harris, I. M., Harris, J. A., and Caine, D. (2002). Mental-rotation deficits following damage to the right basal ganglia. *Neuropsychology*, 16, 524-537.

Hasmet, A., Hanagasi, H. A., and Emre, M. (2005). Treatment of behavioural symptoms and dementia in Parkinson's disease. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19, 133-146.

Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Henry, J. D., and Crawford, J. R. (2004a). A meta-analytic review of verbal fluency performance in patients with traumatic brain injury. *Neuropsychology*, *18*, 621-628.

Henry, J. D., and Crawford, J. R. (2004b). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 608-622.

Henry, J. D., Crawford, J. R., and Phillips, L. H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*, 1212–1222.

Herzberg, L. (1990). An essay on the shaking palsy: reviews and notes on the journals in which they appeared. *Movement Disorders*, *5*, 162-166.

Higginson, C. I., King, D. S., Levine, D., Wheelock, V.L., Khamphay, N. O., and Sigvardt, K. A. (2003). The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, *52*, 343-352.

Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., and Sigvardt, K. A. (2005). Recognition Memory in Parkinson's Disease With and Without Dementia:

Evidence Inconsistent with the Retrieval Deficit Hypothesis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 516-528.

Hobson, P., and Meara, J. (1999). The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age & Ageing*. 28 (1), 39-44.

Hobson, P., and 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, 1043-1049.

Hodges, J. R., Salmon, D. P., and Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: Failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, 30, 301-314.

Hoehn M., and Yahr M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.

Holroyd, S., Currie, L. and Wooten, G. F. (2001). Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, 70, 734-738.

Huber, S. J., Christy, J. A., and Paulson, G. W. (1991). Cognitive heterogeneity associated with clinical subtypes of Parkinson's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 4, 147-157.

- Huber, S. J., Freidenberg, D. L., Shuttleworth, E. C., Paulson, G. W., and Clapp, L. E. (1989). Neuropsychological similarities in lateralized parkinsonism. *Cortex*, 25, 461-470.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., Lees, A. J. (1992). accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55, 181-184.
- Hughes, T. A., Ross, H. F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R. N., Mindham, R. H. S., and Spokes, E. G. S. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 54, 1596-1602.
- Imamura, K., Wada-Isoe, K., Kitayama, M., and Nakashima, K. (2008). Executive dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients with hallucinations. *Acta Neurologica Scandinavica*, 117, 255-259.
- Isingrini, M., and Vazou, F. (1997). Relation between fluid intelligence and frontal lobe functioning in older adults. *International Journal of Aging & Human Development*, 45, 99-109.
- Ivory, S.J., Knight, R.G., Longmore, B.E., & Caradoc-Davies, T. (1999). Verbal memory in nondemented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 37, 817-828.

- Jacobs, D. M., Marder, K., Cote, L. J., Sano, M., Stern, Y. y Mayeux, R. (1995) Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *45*, 1691-1696.
- Janvin C. C., Aarsland D. and Larsen J.P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *18*, 149–154.
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., and Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological profile of patients with Parkinson's disease without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *15*, 126-131.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., and Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Movement Disorders*, *21*, 1343-1349.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Salmon, D. P., Galasko, D., Hugdahl, K., and Aarsland, D. (2005). Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: Comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Movement Disorders*, *21*, 337-342.
- Jellinger, K. A. y Attems, J. (2006). Does striatal pathology distinguish Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies? *Acta Neuropathologica*, *112*, 253-260.

Jiménez-Jiménez, F. J., Molina-Arjona, J. A., Ortí-Pareja, M. y Luquin-Piudo, M. R. (1998). Trastornos del movimiento (II). Síndromes parkinsonianos. *Medicine*, 7, 4377-4382.

Johnson, M. K., Hashtroudi, S., & Lindsay, D. S. (1993). Source monitoring. *Psychological Bulletin*, 114 (1), 3-28.

Jokinen, P., Bruck, A., Aalto, S., Forsback, S., Parkkola, R., and Rinne J. O. (2009). Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, 88-93.

Jokinen, H., Kalska, H., Mantyla, R., Pohjasvaara, T., Ylikoski, R., Hietanen, M., et al. (2006). Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 28-33.

Katai, S., Maruyama, T., Hashimoto, T., and Ikeda, S. (2003). Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 704-709.

Katzen, H. L., Levin, B. E., and Weiner, W. (2006). Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21, 1947-1953.

Kemps, E., Szmalec, A., Vandierendonck, A., and Crevits, L. (2005). Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: evidence for diminished visuo-spatial sketch

pad and central executive resources. *Parkinsonism & Related Disorders*, *11*, 181-186.

Kensinger, E. A., Shearer, D. K., Locascio, J. J., Growdon, J. H., Corkin, S. (2003). Working memory in mild Alzheimer's disease and early Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *17*, 230-239.

Kida, Y., Tachibana, H., Takeda, M., Yoshikawa, H., and Okita, T. (2007). Recognition memory for unfamiliar faces in Parkinson's disease: behavioral and electrophysiologic measures. *Parkinsonism & Related Disorders*, *13*, 157-164.

Kirsch-Darrow, L., Fernandez, H. F., Marsiske, M., Okun, M. S., and Bowers, D. (2006). Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology*, *67*, 33-38.

Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., Einstein, G. O. (2001). Varying the importance of a prospective memory task: Differential effects across time- and event-based prospective memory. *Memory*, *9* (1), 1-11.

Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., Einstein, G. O. (2002). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model. *Psychology Science*, *44*, 303-318.

- Kliegel, M., Phillips, L. H., Lemke, U., and Kopp, U. A. (2005). Planning and realisation of complex intentions in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76, 1501-1505.
- Koehler, P. J. and Keyser, A. (1997). Tremor in Latin texts of Dutch physicians: 16th-18th centuries. *Movement Disorders*, 12, 798-806.
- Koss, E., Haxby, J. V., DeCarli, C., Schapiro, M. B., Friedland, R. P., Rapoport, S. I., et al. (1991). Patterns of performance preservation and loss in healthy aging. *Developmental Neuropsychology*, 7, 99-113.
- Kosslyn, S. M., & Koenig, O. (1992). *Wet mind: The new cognitive neuroscience*. New York: Free Press.
- Kral, V. A. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Canadian Medical Association Journal*, 86, 257-260.
- Krull, K. R., Scott, J. G., and Sherer, M. (1995). Estimation of premorbid intelligence from combined performance and demographic variables. *Clinical Neuropsychologist*, 9, 83-88.
- Lautenschlager, N. T., Riemenschneider, M., Drzezga, A., and Kurz, A. F. (2001). Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical, brain imaging and biochemical findings. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 12, 379-386.

- Lazaruk, L. (1994). Visuospatial impairment in persons with idiopathic Parkinson's disease: A literature review. *Physical & Occupational Therapy in Geriatrics*, 12, 37-48.
- Lee, A. C., Harris, J. P., Atkinson, E. A., and Fowler, M. S. (2001). (2001). Evidence from a line bisection task for visuospatial neglect in left hemiparkinson's disease. *Vision Research*, 41, 2677-2686.
- Lee A. C., Harris, J. P., and Calvert, J. E. (1998). Impairments of mental rotation in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 36, 109-114.
- Lee, C., Grossman, M., Morris, J., Stern, M. B., and Hurtig, H. I. (2003). Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 85, 347-356.
- Lee, G. P., Strauss, E., Loring, D. W., McCloskey, L., Haworth, J. M., and Lehman, R. A. W. (1997). Sensitivity of Figural Fluency on the Five-Point Test to Focal Neurological Dysfunction. *Clinical Neuropsychologist*, 11, 59-68.
- Lee, T. M., and Cheung, P. P. (2005). The relationship between visual-perception and attention in Chinese with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72 (2-3), 185-193.

- Levin, B. E., Llabre, M. M., Reisman, S., Weiner, W. J., Sanchez-Ramos, J., Singer, C., et al. (1991). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, *41* (3), 365-369.
- Levy, D. A., Bayley, P. J., and Squire, L. R. (2004). The anatomy of semantic knowledge: Medial vs. lateral temporal lobe. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *101*, 6710–6715.
- Levy, G. (2007). The relationship of Parkinson's disease with aging. *Archives of Neurology*, *64*, 1242-1246.
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Cote, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., et al. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *17*, 1221-1226.
- Levy, G., Tang, M. X., Cote, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., Mejia, H., Stern, Y., and Marder, K. (2000). Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology*, *55*, 539-544.
- Levy, R., Friedman, H. R., Davachi, L., and Goldman-Rakic, P. S. (1997). Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *Journal of Neuroscience*, *17*, 3870-3882.
- Lewis, S. J. G., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., and Owen, A. M. (2003). Cognitive Impairments in Early Parkinson's Disease are accompanied by

Reductions in Activity in Frontostriatal Neural Circuitry. *Journal of Neuroscience*, 23, 6351-6356.

Lewy, F. H. (1914). Zur pathologischen Anatomie der Paralysis agitans. *Dtsch. Z. Nervenheilk*, 1, 50-55.

Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological Assessment* (Fourth Edition). New York: Oxford University Press.

Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J., Goetz, C. G., Lang, A. E., McKeith, I., et al. (2003). Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Movement Disorders*, 18, 467-486.

Locascio, J. J., Corkin, S., and Growdon, J. H. (2003). Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 25, 94-109.

Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., Fitzpatrick, A. L., Breitner, J., and DeKosky, S. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1475-1483.

- MacDonald, A.W., Cohen, J.D., Stenger, V.A. & Carter, C.S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288, 1835–1838.
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, 109, 163-203.
- Maeshima, S., Itakura, T., Nakagawa, M., Nakai, K., and Komai, N. (1997). Visuospatial impairment and activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a quantitative assessment of the cube-copying task. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 76, 383-388.
- Maggi, S., Zucchetto, M., Grigoletto, F., Baldereschi, M., Candelise, L., Scarpini, E., et al. (1994). The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): design and methods. *Aging-Clinical & Experimental Research*, 6, 464-473.
- Mahieux, F., Fénelon, G., Flahault, A., Manificier, M. J., Michelet, D., and Boller, F. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 64, 178-183.
- Makuuchi, M., Kaminaga, T., and Sugishita, M. (2003). Both parietal lobes are involved in drawing: a functional MRI study and implications for constructional apraxia. *Cognitive Brain Research*, 16, 338-347.

- Manyam, B. V. (1990). Paralysis agitans and levodopa in Ayurveda: ancient Indian medical treatise. *Movement Disorders*, 5, 47-48.
- Marinus, J., Visser, M., Verwey, N. A., Verhey, F. R. J., Middelkoop, H. A. M., Stiggelbout, A. M., et al. (2003). Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*, 61, 1222-1228.
- Marsh, R. L., and Hicks, J. L. (1998). Event-based prospective memory and executive control of working memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, 24, 336-349.
- Marttila, R. J., and Rinne, U. K. (1977). Disability and progression in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 56, 159-169.
- Mathias, J. L., and Wheaton, P. (2007). Changes in attention and information-processing speed following severe traumatic brain injury: A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 21, 212-223.
- Matison, R., Mayeux, R., Rosen, J., and Fahn, S. (1982). "Tip-of-the-tongue" phenomenon in Parkinson disease. *Neurology*, 32, 567-570.
- Mayeux, R., Chen, J., Mirabello, E., Marder, K., Bell, K., Dooneief, G., Cote, L., and Stern, Y. (1990). An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology*, 40, 1513-1517.

- Mayeux, R., Denaro, J., Hemenegildo, N., Marder, K., Tang, M. X., Cote, L. J., et al. (1992). A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: Relationship to age and gender. *Archives of Neurology*, *49*, 492-497.
- McFadden, L., Mohr, E., Sampson, M., Mendis, T., and Grimes, J. D. (1996). A profile analysis of demented and nondemented Parkinson's disease patients. *Advances in Neurology*, *69*, 339-341.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., et al. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, *65*, 1863-1872.
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., et al. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, *47*, 1113-1124.
- McKeith, I. G., Rowan, E., Askew, K., Naidu, A., Allan, L., Barnett, N., et al. (2006). More severe functional impairment in dementia with lewy bodies than Alzheimer disease is related to extrapyramidal motor dysfunction. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*, 582-588.

- McNamara, P., Durso, R., and Brown, A. (2003). Relation of "Sense Of Self" to Executive Function Performance in Parkinson's Disease. *Cognitive & Behavioral Neurology*, *16*, 139-148.
- McNamara, P., Obler, L. K., Au, R., Durso, R., and Albert, M. L. (1992). Speech monitoring skills in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and normal aging. *Brain & Language*, *42*, 38-51.
- Mindham. R. H. S., and Hughes T. A. (2000). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry*, *12*, 281-289.
- Mishkin, M., Ungerleider, L. G., and Macko, K. A. (1983). Object vision and spatial vision: Two cortical pathways. *Trends in Neurosciences*, *6*, 414-417.
- Mohr, E., Claus, J. J., and Browsers, P. (1997). Basal ganglia disease and visuospatial cognition: Are these disease-specific impairments? *Behavioural Neurology*, *10* (2-3), 67-75.
- Mohr, E., Juncos, J., Cox, C., Litvan, E., Fedio, P., and Chase, T. N. (1990). Selective deficits in cognition and memory in high functioning Parkinsonian patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *53*, 603-606.
- Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., and Strafella, A. P. (2007). Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*, *130*, 233-244.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., and Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*, 1239-1245.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., and Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, *130*, 2887-2897.

Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J. P., Evans, A. C., et al. (2005). Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *64*, 224-229.

Nagashayana, N., Sankarankutty, P., Nampoothiri, M. R., Mohan, P. K. and Mohanakumar, K. P. (2000). Association of L-DOPA with recovery following Ayurveda medication in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *176*, 124-127.

Ng V. W., Eslinger, P. J., Williams, S. C., Brammer, M. J., Bullmore, E. T., Andrew, C. M., et al. (2000). Hemispheric preference in visuospatial processing: a complementary approach with fMRI and lesion studies. *Human Brain Mapping*, *10*, 80-86.

Noe-Sebastian, E., Martinez-Vila, E., and Luquin, M. R. (1999). The parkinsonian view of the Rey-Osterrieth complex figure. *Revista de Neurologia*, *28*, 434-435.

- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N., et al. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences*, 23, 8-19.
- Ogden, J. A., Growdon, J. H., and Corkin, S. (1990). Deficits on visuospatial tests involving forward planning in high-functioning Parkinsonians. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 3, 125-139.
- Oppenheim, H. (1911). *Textbook of Nervous Diseases for Physicians and Students*. Edinburgh: Otto Schulze.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Ginebra: OMS.
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complex: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. (The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory). *Archives de Psychologie*, 30, 286–356.
- Ostrosky-Solis, F. (2000). Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 30, 788-796.
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist*, 10, 525-537.

- Padovani, A., Costanzi, C., Gilberti, N., and Borroni, B. (2006) Parkinson's disease and dementia. *Neurological Sciences*, 27, 40-43.
- Palmer, K., Fratiglioni, L., and Winblad, B. (2003). What is mild cognitive impairment? Variations in definitions and evolution of nondemented persons with cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107, 14-20.
- Paolo, A. M., and Ryan, J. J. (1992). Generalizability of two methods of estimating premorbid intelligence in the elderly. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7, 135-143.
- Papapetropoulos, S., Ellul, J., Polychronopoulos, P., and Chroni, E. (2004). A registry-based, case-control investigation of Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *European Journal of Neurology*. 11, 347-351.
- Papapetropoulos, S., Gonzalez, J., Lieberman, A., Villar, J. M., and Mash, D. C. (2005). Dementia in Parkinson's disease: A post-mortem study in a population of brain donors. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 418-422.
- Papapetropoulos S., and Mash, D. C. (2005). Psychotic symptoms in Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 252, 753-764.

- Parent, A., and Hazrati, L. N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Research - Brain Research Reviews*, 20, 91-127.
- Parkin, A. J., and Java, R. I. (1999). Deterioration of frontal lobe function in normal aging: influences of fluid intelligence versus perceptual speed. *Neuropsychology*, 13, 539-545.
- Parkinson, J. (1817). *An essay on the shaking palsy*. London: Sherwood, Neely, Jones.
- Peña-Casanova, J. (1990). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona (Manual)*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J., Gramunt, N. y Gich, J. (2004). *Test neuropsicológicos*. Barcelona: Elsevier-Masson.
- Perea-Bartolome, M. V. (2001). Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurologia*, 32, 1182-1187.
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*, 12, 323-330.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58, 1985-1992.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Kokmen, E., and Tangalos, E. G. (1997). Aging, memory, and mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 9, 65-69.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. and Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H. Jr., Chance, J. M., and Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37, 323-329.
- Pihlajamaki, M., Tanila, H., Hanninen, T., Kononen, M., Laakso, M., Partanen, K., et al. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology*, 47, 470-476.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., and Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 50, 374-379.
- Pillon, B., Deweer, B., Vidailhet, M., Bonnet, A. M., Hahn-Barma, V., and Dubois, B. (1998). Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes?. *Neuropsychologia*, 36 (1), 1-9.

Pillon, B., Dubois, B., Cusimano, G., Bonnet, A. M., Lhermitte, F., and Agid, Y. (1989). Does cognitive impairment in Parkinson's disease result from non-dopaminergic lesions?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52, 201-206.

Pochon, J. B., Levy, R., Poline, J. B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B., et al. (2001). The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cerebral Cortex*, 11, 260-266.

Poliakoff, E., and Smith-Spark, J. H. (2008). Everyday cognitive failures and memory problems in Parkinson's patients without dementia. *Brain and Cognition*. 67, 340-350.

Portin R., Laatu S., Revonsuo A., and Rinne U.K. (2000). Impairment of semantic knowledge in parkinson disease. *Archives of Neurology*, 57, 1338-1343.

Ramírez, M., Ostrosky-Solis, F., Fernández, A. y Ardila-Ardila, A. (2005). Fluidez verbal semantica en hispanohablantes: un analisis comparativo. *Revista de Neurologia*. 41, 463-468.

Ramirez-Ruiz, B., Junqué, C., Marti, M. J., Valldeoriola, F., and Tolosa, E. (2007). Cognitive Changes in Parkinson's Disease Patients with Visual Hallucinations. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 23, 281-288.

- Raskin, S. A., Borod, J. C., Wasserstein, J., and Bodis-Wollner, I. (1990). Visuospatial orientation in Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 51 (1-2), 9-18.
- Raskin, S. A., Sliwinski, M., and Borod, J. C. (1992). Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 30, 95-99.
- Raven, J. C. (1965). *Guide to using the Coloured Progressive Matrices*. London: H. K. Lewis.
- Regard, M., Strauss, E., and Knapp, P. (1982). Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks, *Perceptual and Motor Skills*, 55, 839-844.
- Reitan, R. M. (1979). *Manual for administration of Neuropsychological Tests Batteries for Adults and Children*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Richards, M., Cote, L. J., and Stern, Y. (1993). The relationship between visuospatial ability and perceptual motor function in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 56, 400-406.
- Rilling, L. M. (2003). Complex figure performance in patients with parkinson's disease: The role of planning and strategy in visuoconstruction and visuospatial memory. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, 63 (10-B), 4922.

- Rizzo, M., Anderson, S. W., Dawson, J., and Nawrot, M. (2000). Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsicología*, 38, 1157-1169.
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., et al. (2002). The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17, 1099-1105.
- Rosin, B., Nevet, A., Elias, S., Rivlin-Etzion, M., Israel, Z., and Bergman, H. (2007). Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical Networks. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13, 437-439.
- Ruiz-Sanchez de Leon, J. M. and Fernandez-Guinea, S. (2005). Visuo-perceptual processing in Parkinson's disease: from the retina to the frontal cortex. *Revista de Neurologia*, 40, 557-562.
- Ruiz-Sanchez de Leon, J. M., Fernandez-Guinea, S. y González-Marques, J. (2006). Aspectos teóricos actuales de la memoria a largo plazo: De las dicotomías a los continuos. *Anales de Psicología*, 22, 290-297.
- Ryan, J. J., and Paolo, A. M. (1992). A screening procedure for estimating premorbid intelligence in the elderly. *Clinical Neuropsychologist*, 6, 53-62.

Saint-Cyr, J. A., Ungerleider, L. G., and Desimone, R. (1990). Organization of visual cortical inputs to the striatum and subsequent outputs to the pallido-nigral complex in the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 298, 129-156.

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, 103, 403-428.

Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., and Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132, 566-594.

Salthouse, T. A., Berish, D. E., and Siedlecki, K. L. (2004). Construct validity and age sensitivity of prospective memory. *Memory and Cognition*, 32, 1133-1148.

Samii, A., Nutt, J. G. and Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, 363, 1783-1793.

Sandson, J. and Albert, M. L. (1984). Varieties of perseveration. *Neuropsychologia*, 22, 715-732.

Sandson, J., and Albert, M. L. (1987). Perseveration in behavioral neurology. *Neurology*, 37, 1736-1741.

Sandyk, R. (1995). Reversal of visuospatial deficit on the Clock Drawing Test in Parkinson's disease by treatment with weak electromagnetic fields. *International Journal of Neuroscience*, 82 (3-4), 255-268.

Sandyk, R. (1996). Brief communication: electromagnetic fields improve visuospatial performance and reverse agraphia in a parkinsonian patient. *International Journal of Neuroscience*, 87 (3-4), 209-217.

Santa Maria M. P., Martin, J. A., Morrow, C. M., and Drew Gouvier, W. D. (2001). On the duration of spatial fluency measures. *International Journal of Neuroscience*, 106 (3-4), 125-130.

Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7, 273-295.

Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Aso, T., Inoue, M., Toyoda, H., et al. (2007). Cognitive slowing in Parkinson disease is accompanied by hypofunctioning of the striatum. *Neurology*, 68, 1062-1068.

Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., and Shibasaki, H. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease: a behavioral evaluation independent of motor slowing. *Journal of Neuroscience*, 22, 5198-6203.

- Schacter, D. L. (1997) The cognitive neuroscience of memory: perspectives from neuroimaging research *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 352, 1689-1695.
- Schacter, D. L., Chiu, C. Y., and Ochsner, K. N. (1993). Implicit memory: a selective review. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 159-82.
- Schacter, D. L., and Tulving, E. (1994). What are the memory systems in 1994? En: D.L. Schacter y E. Tulving (Eds.) *Memory systems of 1994*. (pp 1-38) Cambridge, MA: MIT press.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., and Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69, 308-312.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298B, 199-209.
- Shibuya, N., Tachibana, H., Kawabata, K., and Sugita, M. (2001). Memory function in patients with Parkinson's disease in relation to neuropsychological tests and cerebral blood flow. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 38, 193-200.
- Shohamy, D., Myers, C. E., Grossman, S., Sage, J., and Gluck, M. A. (2005). The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research*, 156, 191-199.

- Shulman, L. M., Singer, C., Bean, J. A., and Weiner, W. J. (1996). Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *11* (1), 3-7.
- Ska, B., Poissant, A., and Joannette, Y. (1990). Line orientation judgment in normal elderly and subjects with dementia of Alzheimer's type. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, *12*, 695-702.
- Smith, J. G., and McDowall, J. (2004). Impaired Higher Order Implicit Sequence Learning on the Verbal Version of the Serial Reaction Time Task in Patients With Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, *18*, 679-691.
- Sobel, M. E. (1982). Asymptotic confidence intervals for indirect effects in structural equation models. In: Leinhardt, S. (Ed.), *Sociological Methodology 1982* (pp. 290–312). Washington, DC: American Sociological Association.
- Sobel, M. E. (1988) Direct and indirect effects in linear structural equation models, in: J. S. Long (Ed.) *Common problems/proper solutions: avoiding error in quantitative research* (Beverly Hills, CA, Sage), 46–64.
- Song, I. U., Kim, J. S., Jeong, D. S., Song, H. J., and Lee, K. S. (2008). Early neuropsychological detection and characteristics of Parkinson's disease associated with mild dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, *14*, 558-562.
- Spearman, C. (1927). *The abilities of man*. New York: Macmillan.

Spicer, K. B., Roberts, R. J., and LeWitt, P. A. (1988). Neuropsychological performance in lateralized parkinsonism. *Archives of Neurology*, 45, 429-432.

Spreen, O., and Strauss, E. (1991). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press.

Spreen, O., and Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests (2nd ed.)*. New York: Oxford University Press.

Squire, L. R. (1992). Memory and the Hippocampus: A Synthesis From Findings With Rats, Monkeys, and Humans. *Psychological Review*, 99, 195-231.

St Clair, J., Borod, J. C., Sliwinski, M., Cote L. J., and Stern, Y. (1998). Cognitive and affective functioning in Parkinson's disease patients with lateralized motor signs. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 20, 320-327.

Starkstein, S. E., Bolduc, P. L., Mayberg, H. S., and Preziosi T. J. (1990). Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: A follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 53, 597-602.

Starkstein, S. E., Bolduc, P. L., Preziosi, T. J., and Robinson R. G. (1989). Cognitive impairments in different stages of Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 1, 243-248.

- Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L. J., Ocic, G. G., and Markovic, M. (2001). Declarative memory in early Parkinson's disease: serial position learning effects. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 23, 581-591.
- Stern, G. M. (1989). *Parkinson's disease*. Londres: Chapman and Hall Medical 12-17.
- Stern M. B, and Koller, W. C. (1993). *Parkinsonian syndromes*. New York: Marcel-Dekker Inc..
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Palumbo, C. L., Buckle, L., Sayer, L., and Pogue, J. (1994). Organizational Strategies of Patients With Unilateral or Bilateral Frontal Lobe Injury in Word List Learning Tasks. *Neuropsychology*, 8, 355-373.
- Summerfield, C., Junque, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gomez-Anson, B., Marti, M. J., et al. (2005). Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology*, 62, 281-285.
- Swick, D., and Knight, R. T. (1999). Contributions of prefrontal cortex to recognition memory: electrophysiological and behavioral evidence. *Neuropsychology*, 13, 155-170.
- Tabachnick, B. G., and Fidell. L. S. (1996). *Using multivariate statistics*. New York: Harper Collins College Publishers.

- Taylor, A. E., and Saint-Cyr, J. A. (1995). The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain & Cognition*, 28, 281-296.
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., and Lang, A. E. (1986). Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain*, 109, 845-883.
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J. A., and Lang, A. E. (1990). Memory and learning in early Parkinson's disease: evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain & Cognition*, 13, 211-232.
- Thiel, A., Hilker, R., Kessler, J., Habedank, B., Herholz, K., and Heiss, W. D. (2003). Activation of basal ganglia loops in idiopathic Parkinson's disease: a PET study. *Journal of Neural Transmission*, 110, 1289-1301.
- Tröster, A. I., Paolo, A. M., Lyons, K. E., Glatt, S. L., Hubble, J. P., Koller, W. C., et al. (1995). The influence of depression on cognition in Parkinson's disease: A pattern of impairment distinguishable from Alzheimer's disease. *Neurology*, 45, 672-676.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Alexander, M. P., and Stuss, D. (1998). Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*, 36, 499-504.

- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25.
- Tuokko, H. A., and Hultsch, D. F. (2006). *Mild cognitive impairment: International perspectives*. Philadelphia: Taylor & Francis.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Qian, S., Rodnitzky, R. L., and Dawson, J. D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65, 1907-1913.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Sparks, J. D., Rodnitzky, R. L., and Dawson, J. D. (2006). Driving with distraction in Parkinson disease. *Neurology*, 67, 1774-1780.
- Ungerleider, L. G., and Leslie, G. (1995). Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. *Science*, 270, 769-775.
- Ungerleider, L. G., and Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 4, 157-165.
- Unsworth, N., and Engle, R. W. (2007). On the Division of Short-Term and Working Memory: An Examination of Simple and Complex Span and Their Relation to Higher Order Abilities. *Psychological Bulletin*, 133, 1038-1066.

- Van Den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A., et al. (2003). Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. *American Journal of Epidemiology*, *157*, 1015-1022.
- Van Spaendonck, K. P., Berger, H. J., Horstink, M. W., Buytenhuijs, E. L., and Cools, A. R. (1996). Executive functions and disease characteristics in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *34*, 617-626.
- Vilalta-Franch, J., Lozano-Gallego, M., Hernández-Ferrández, M., Llinàs-Reglà, J., López-Pousa, L. y López, O. L. (1999). Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Revista de Neurología*, *29*, 159.
- Vingerhoets, G., Verleden, S., Santens, P., Miatton, M., and De Reuck J. (2003). Predictors of cognitive impairment in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*, 793-796.
- Vingerhoets, G., Vermeule, E., and Santens, P. (2005). Impaired intentional content learning but spared incidental retention of contextual information in non-demented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *43*, 675-681.
- Wagner, A. D., Desmond, J. E., Glover, G. H., and Gabrieli, J. D.E. (1998). Prefrontal cortex and recognition memory: Functional-MRI evidence for context-dependent retrieval processes. *Brain: A Journal of Neurology*, *121*, 1985-2002.

Walton, M. E., Crosson, P. L., Behrens, T. E., Kennerley, S.W., and Rushworth, M. F. (2007). Adaptive decision making and value in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage*, 36, 142-154.

Walton, M. E., Devlin, J. T., and Rushworth, M. F. (2004). Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 7, 1259-1265.

Waltz, J. A., Knowlton, B. J., Holyoak, K. J., Boone, K. B., Mishkin, F. S., de Menezes Santos, M., et al. (1999). A system for relational reasoning in human prefrontal cortex. *Psychological Science*, 10, 119–125.

Waterfall, M. L., and Crowe, S. F. (1995). Meta-analytic comparison of the components of visual cognition in Parkinson's disease. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 759-772.

Webster, M. J., Bachevalier, J., and Ungerleider, L. G. (1993). Subcortical connections of inferior temporal areas TE and TEO in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 335 (1), 73-91.

Wechsler, D. (1997). *WAIS-III Administration and Scoring Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition: WAIS-III*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2001). *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III*. Madrid: TEA Ediciones.

Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., Katz, I. R., and Stern, M. B. (2005). Dimensions of executive function in Parkinson's disease. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 20 (2-3), 140–144.

Weintraub, D., Moberg, P. J., Culbertson, W. C., Duda, J. E., Stern, M. B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 17, 195-200.

Whittington, C. J., Podd, J., and Kan, M. M. (2000). Recognition Memory Impairment in Parkinson's Disease: Power and Meta-Analyses. *Neuropsychology*, 14, 233-246.

Whittington, C. J., Podd, J., and Stewart-Williams, S. (2006). Memory Deficits in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 738-754.

Williams, L. N., Seignourel, P., Crucian, G. P., Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Skidmore, F. M., et al. (2007). Laterality, region, and type of motor dysfunction

correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22, 141-145.

Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., and Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain: A Journal of Neurology*, 130, 1787-1798.

Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Lewis, S. J. G., and Barker, R. A. (2006). Cognitive Deficits and Psychosis in Parkinson's Disease: A Review of Pathophysiology and Therapeutic Options. *CNS Drugs*, 20, 477-505.

Wilson, B., Cockburn, J., Baddeley, A., and Hiorns, R. (1991). *The Rivermead Behavioural Memory Test, Second Edition*. Suffolk: Thames Valley Test Company.

Windmann, S., Urbach, T. P., and Kutas, M. (2002). Cognitive and neural mechanisms of decision biases in recognition memory. *Cerebral Cortex*, 12, 808-817.

Wolters, E. Ch., Van Laar, T., and Berendse, H. W. (2007). *Parkinsonism and Related Disorders*. Amsterdam: VU University Press.

Woods, S. P., and Troster, A. I. (2003). Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9 (1),17-24.

- Wright, M. J., Burns, R. J., Geffen, G. M., and Geffen, L. B. (1990). Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia*, 28, 151-159.
- Yáñez-Baña, R. M. (2004) Bases fisiopatológicas de los trastornos psiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 39, 636-639.
- Yeterian, E. H., and Pandya, D. N. (1995). Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 352, 436-457.
- Zesiewicz, T. A., and Hauser, R. A. (2001). Phenomenology and treatment of tremor disorders. *Neurologic Clinics*, 19, 651-680.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., and Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive & Behavioral Neurology*, 16, 193-210.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., et al. (2006). An examination of executive dysfunction associated with frontostriatal circuitry in Parkinson's disease. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 28, 1127-1144.

11. ANEXOS

ANEXO 1

SCREENING PARA LA DETECCIÓN DE SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PARKINSONISMO EN LOS SUJETOS QUE CONFORMAN EL GRUPO CONTRASTE.

Para la inclusión de las personas que conformarían el grupo contraste previamente a la realización de la evaluación neuropsicológica, las tres cuestiones sobre parkinsonismo eran aplicadas. Estas tres cuestiones fueron adaptadas al español y publicadas por Benito-Leon et al. (2004), tras su utilización por un grupo de trabajo en un estudio longitudinal italiano sobre el envejecimiento (Maggi et al., 1994). Los sujetos que respondieron afirmativamente en alguna de las cuestiones formuladas eran excluidos del estudio. Las tres preguntas utilizadas fueron las siguientes:

1. ¿Algún doctor le ha dicho alguna vez que usted sufre de enfermedad de Parkinson o parkinsonismo?

2. ¿Ha sufrido alguna vez de temblores en su cabeza, brazos o piernas que hayan persistido algunos días?

3. ¿Nota usted o le han dicho que últimamente anda o hace las cosas más despacio?

ANEXO 2

FÓRMULA DE ESTIMACIÓN DE LA INTELIGENCIA PREMÓRBIDA EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA.

La estimación de la inteligencia premórbida fue llevada a cabo basándonos en el método propuesto por Bilbao-Bilbao y Seisdedos (2004) basado exclusivamente en variables demográficas y socioeducacionales.

A continuación se adjuntan las fórmulas desarrolladas por los autores para cada grupo de edad, de acuerdo con los valores de la Tabla 1, para determinar el valor cuantitativo de las variables sociodemográficas.

Tabla 1. Correspondencia numérica de valores cualitativos de las variables demográficas.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|---|---|--|--|-------|----------|
| Grupo de edad (REDAD) | 16-19 | 20-24 | 25-34 | 35-54 | 55-69 | 70 o más |
| Sexo (SEXO) | Varón | Mujer | - | - | - | - |
| Nivel educativo (EDUC) | Sin estudios Estudios primarios | No finalizado bachillerato superior (COU) o FP | Bachillerato superior o FP finalizados | Diplomas universitarios y titulaciones superiores | - | - |
| Zona de residencia por número de habitantes (ZONA) | Urbana (+ 50.000 o cualquier capital de provincia) | Intermedia (10.000-49.999) | Rural (menos de 10.000) | - | - | - |
| Región geográfica (REGION) | Norte: Galicia, Asturias, País Vasco, Navarra, La Rioja, Cantabria, C-León | Centro: Madrid, C-La Mancha, Aragón, Extremadura | Este: Cataluña, Comunidad Valenciana, Baleares | Sur: Andalucía, Murcia, Canarias, Ceuta, Melilla | - | - |

La fórmula para personas menores de 65 años es la siguiente:

$$75,927 + 15,519 (EDUC) + 4,260 (REDAD) - 2,050 (REGION) - 3,3793 (SEXO) - 1,838 (ZONA)$$

La fórmula para mayores de 64 años es la siguiente:

$$63,488 + 13,015 (EDUC) + 28,568 (REDAD) - 1,647 (EDADD) - 6,624 (SEXO)$$

**12. ACTIVIDADES DE DIFUSIÓN Y
DIVULGACIÓN DEL PRESENTE
ESTUDIO**

**XVIIth WFN World Congress on Parkinson's Disease and
Related Disorders, 2007. AMSTERDAM (THE
NETHERLANDS)**

**Visuospatial and visuoconstructive impairment effects in
neuropsychological assessment in patients with Parkinson's Disease**

Marañón¹, D., Amayra¹, I., Uterga², J. M. and Sainz-Ruiz³, J.

¹Department of Psychology, University of Deusto, Bilbao, Spain

²Service of Neurology, Department of Medicine, Basurto Hospital and ³ Department of
Medicine, University of Alcalá

Objective: Evaluate the visuospatial and visuoconstructive impairment effects in neuropsychological assessment and its association with severity of disease in a non-demented Parkinson's Disease (PD) group.

Methods: Thirty non-demented patients with PD and thirty healthy volunteers matched on age, education, IQ and Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III). Neuropsychological assessment consisted of the Mini-Mental State Examination (MMSE), Pentagon Copying task (PC), Benton Facial Recognition Test (BFRT), Judgment of Line Orientation Test (JLO), Matrix Reasoning (RM) subtest of the WAIS-III and Verbal Fluency tests (VF).

Results: Significant group differences were found on JLO ($F(1,58) = 9.412$, $p < 0.01$), PC ($\chi^2 = 8.731$, $p < 0.01$), MR ($F(1,58) = 8.136$, $p < 0.01$), VF ($F(1,58) = 3.787$, $p < 0.05$), and MMSE ($F(1,58) = 12.115$, $p = 0.001$). Spearman correlation showed a significant negative correlation between disease severity and PC in patients ($r = -0.467$, $p < 0.05$), not observed in visuospatial tasks. Moreover, severity measure retained significant differences in PC performance when JLO was covaried ($F(1,22) = 3.953$, $p < 0.01$). Using MR as dependent variable and JLO as covariate, ANCOVA failed to uphold significant group differences ($F(1,57) = 1.174$, $p = 0.283$). However, ANCOVA

yielded significant group differences in MR when a frontal-related task (VF) was used as the covariate. Finally, a correlation between MMSE, PC ($r = 0.485$, $p < 0.01$) and JLO ($r = 0.461$, $p < 0.05$) was observed.

Conclusions: Patients with PD showed visuospatial and visuoconstructive impairment not dissociated from the global cognitive functioning. This deficit may contribute to impairments in performance on test of different cognitive dimensions that demand previous visuospatial skills. Visuoconstructive skill associated with motor severity was significantly impaired once performance on the visuospatial related task was statistically covaried. This result indicates that using a test which requires the use of fine motor skills may not provide a good assessment of visuospatial, visuoconstructive or cognitive abilities in PD.

**ICP Congress 2008: XXIX International Congress of
Psychology, BERLIN (GERMANY)**

**Relationship between visuospatial impairment and facial recognition
ability in Parkinson's disease: Mediator variables**

Imanol Amayra¹, Daniel Marañón¹, Silvia Martínez¹ and Juan María Uterga²

¹Department of Psychology, University of Deusto, Bilbao, Spain

²Service of Neurology, Department of Medicine, Basurto Hospital

The aim of the present study was to examine the role of processing speed (PS) and three executive function measures as mediators between visuospatial impairment and facial recognition ability in Parkinson's disease (PD) without dementia following the method described by Baron and Kenny's (1986). The Judgment of Line Orientation Test (JLO), Benton Facial Recognition Test (BFRT), Verbal Fluency (VF), Stroop Test and the Trail Making Test A (TMT-A) were administered to thirty PD patients and thirty matched normal controls. The results confirm the mediating role of PS and three executive function measures in JLO and BFRT only in PD patients.

Topic: 11. Behavioral and cognitive neuroscience

11.7 Neuropsychology

**ICP Congress 2008: XXIX International Congress of
Psychology, BERLIN (GERMANY)**

**Recognition memory in Parkinson's disease without dementia:
Research Implications**

Daniel Marañón¹, Imanol Amayra¹, Silvia Martínez¹ and Juan María Uterga²

¹Department of Psychology, University of Deusto, Bilbao, Spain

²Service of Neurology, Department of Medicine, Basurto Hospital

Recent findings suggest that Parkinson's disease (PD) patients exhibit deficits in recognition memory. Thirty nondemented patients and thirty controls were evaluated with the California Verbal Learning Test (Spanish version). The groups did not differ in recognition memory scores and they did not show any relationship between recognition and disease severity. However, PD group performed significantly worse than controls on false positive errors and discriminability. Both measures were predicted by processing speed and verbal fluency. These results revealed that we will find recognition memory impairment depending on the performance of the clinical sample in processing speed and executive function measures.

Topic: 11. Behavioral and cognitive neuroscience

11.7 Neuropsychology

**The 6th International Congress on Mental Dysfunction &
Other Non- Motor Features In Parkinson's Disease and
Related Disorders, DRESDEN (GERMANY) October 16-19,
2008.**

**Neuropsychological performance in non-demented Parkinson's disease
patients: Its Relationship to Disease Severity, Clinical and
Sociodemographic Variables**

**D. Marañón¹, J.C. Gómez-Esteban², S. Martínez³, J.M. Uterga⁴, J. Sainz-Ruiz⁵, I.
Amayra⁶**

*¹University of Deusto, Department of Psychology, Bilbao, Spain, ²Cruces Hospital,
Movement Disorders, Barakaldo, Spain, ³University of Deusto, FICE, Bilbao, Spain,
⁴Basurto Hospital, Neurology, Bilbao, Spain, ⁵University of Alcalá, Department of
Medicine, Madrid, Spain, ⁶University of Deusto, Psychology, Bilbao, Spain*

Background and aims: The aim of the present study was to analyze the influence of disease severity assessed using the Hoehn and Yahr disability rating scale and several clinical variables on neuropsychological performance in a non-demented Parkinson's disease (PD) group.

Methods: The authors studied 52 non-demented PD patients who were matched for sex, age, hand dominance, education, premorbid IQ and Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition (WAIS-III) with 52 healthy controls (HC). Neuropsychological assessment consisted on the Mini-Mental State Examination (MMSE), Trail Making Test version A (TMT-A), Stroop test, Matrix Reasoning (MR) subtest of the WAIS-III, Five-Point test (FPT), semantic and phonemic Verbal Fluency test (VF), California Verbal Learning Test (Spanish version), Judgment of Line Orientation test (JLO), Benton Facial Recognition test (BFRT) and neuropsychiatric inventory (NPI). Differences in neuropsychological performance were assessed by

analysis of variance (ANOVA). Only neuropsychological variables that showed statistical differences between the patients and HC, with a p value $< .05$, were included in subsequent regression analyses as a dependent variable. For each neuropsychological measure, age was used as a covariate and the rest of clinical variables were entered.

Results: Patients with PD showed a pattern of cognitive dysfunction with alterations in areas of information processing speed, cognitive flexibility, executive function, verbal memory and visuospatial ability. However, the results of the regression model indicated that only disease severity was associated with poorer performance on MR subtest ($R^2 = 0.34$; $p = .025$).

Conclusions: The study suggests the existence of an association between disease severity and poorer performance on cognitive functions associated with dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), such as problem-solving measured by MR subtest. These results support the hypothesis that dopamine depletion may act as a modulator of cognitive functions associated with DLPFC in non-demented PD patients.

Topic: Neuropsychological testing