

Curso 2009/10
HUMANIDADES Y CIENCIAS SOCIALES/20
I.S.B.N.: 978-84-7756-987-9

IVÁN GALTIER HERNÁNDEZ

**Afectación cognitiva en distintos estadios
de la enfermedad de Parkinson y su relación
con variables clínicas y parámetros de atrofia
en resonancia magnética**

Directores
ANTONIETA NIETO BARCO
JOSÉ BARROSO RIBAL



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Antonieta Nieto Barco, directora de esta Tesis, por sus valiosas orientaciones, incansable dedicación y enorme talento. Al Dr. José Barroso Ribal, codirector de este estudio, por su profesionalidad, entusiasmo y confianza. Gracias a ambos por darme la oportunidad de aprender a su lado. A ellos les debo gran parte de lo que soy como psicólogo, y de lo que llegaré a ser.

A la Dra. Lorenzo, por haberme facilitado el acceso a los pacientes incluidos en el estudio y por su buena predisposición durante el tiempo de recogida de datos.

Al Dr. Vicente Martín, por su compromiso y por haberme facilitado el acceso a las imágenes de RM.

A Erika de Nóbrega, Rut Correia y María Sabucedo, por los momentos que hemos compartimos todos estos años, y que siempre recodaré con especial cariño. Gracias también a Daniel Ferreira, por su predisposición e interés, y por haberme ayudado con los estudios de fiabilidad para el análisis de las imágenes de RM.

A la Dra. Stephany Hess, por sus aportaciones y paciencia en la resolución de las dudas estadísticas, que han facilitado la finalización de esta Tesis.

A la Dra. Rosario Santacruz, la Dra. Teresa Olivares y el Dr. Sergio Hernández, por sus enseñanzas durante mis primeros años de doctorado.

A todos los pacientes y acompañantes, que participaron de forma desinteresada y sin los cuales este trabajo no sería ahora una realidad. Un agradecimiento especial a los miembros de la Asociación de Parkinson de Tenerife, que a su manera, me han ayudado a comprender lo que significa esta enfermedad.

A mi familia y especialmente a mis padres, por el apoyo mostrado durante mis años de estudiante y cuando decidí embarcarme en este proyecto. Siempre me han ayudado a ver el camino correcto, animándome a luchar y seguir adelante.

A mis amigos, los de toda la vida y los más recientes, por el interés y apoyo que han mostrado y por su gran sentido del humor, que me ha ayudado más de lo que se imaginan.

A Yaiza, porque conoce mejor que nadie lo que representa para mí la finalización de este trabajo, que no significaría lo mismo si no lo pudiera compartir con ella. Gracias por seguir ahí a pesar de mis largas ausencias.

ÍNDICE

I MARCO TEÓRICO	1
1. Introducción	3
2. La enfermedad de Parkinson. Características generales	5
2.1. Etiología	5
2.2. Epidemiología	6
2.3. Sintomatología clínica, diagnóstico y tratamiento	7
2.3.1. Síntomas motores	7
2.3.1.1. Síntoma motores cardinales	7
2.3.1.2. Otros síntomas motores	9
2.3.2. Síntomas no motores	10
2.3.3. Diagnóstico de la EP	12
2.3.3.1. Criterios de diagnóstico	12
2.3.3.2. Diagnóstico diferencial	16
2.3.4. Tratamiento farmacológico y neuroquirúrgico	17
2.4. Pronóstico en la EP	19
2.5. Resonancia magnética en la EP	20
2.6. Neuropatología en la EP	23
2.7. Los ganglios basales	24
2.7.1. Estructura y organización de los ganglios basales	24
2.7.2. Funciones de los ganglios basales	29
2.7.3. Rol de los ganglios basales en la EP	33
3. Neuropsicología en la EP	35
3.1. Perfil de afectación cognitivas	35
3.1.1. Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo	37
3.1.2. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas	40
3.1.3. Funciones ejecutivas	41
3.1.4. Aprendizaje y memoria	45
3.1.5. Funciones lingüísticas	49
3.2. Conclusiones del perfil neuropsicológico	54
3.3. Relación entre rendimiento cognitivo y variables clínicas	55
3.3.1. Rendimiento cognitivo y gravedad de la enfermedad	55
3.3.2. Rendimiento cognitivo, años de evolución y edad de inicio de la enfermedad	61
3.3.3. Rendimiento cognitivo y síntomas motores cardinales	62
3.3.4. Rendimiento cognitivo y tratamiento dopaminérgico	68
3.3.5. Rendimiento cognitivo y estado de ánimo	69
3.4. Relación entre rendimiento cognitivo y medidas de Neuroimagen	71
3.4.1. Rendimiento cognitivo y RM estructural	71
3.4.2. Rendimiento cognitivo y neuroimagen funcional	74

II APARTADO EXPERIMENTAL	81
1. Planteamiento del problema y objetivos	83
2. Método	87
2.1. Sujetos.....	87
2.1.1. Estudio Neuropsicológico.....	87
2.1.2. Estudio de neuroimagen.....	89
2.2. Material.....	89
2.2.1. Pruebas Neuropsicológicas.....	89
2.2.1.1. Screening global: Estado cognitivo general y estado de ánimo.....	91
2.2.1.2. Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo.....	92
2.2.1.3. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas.....	94
2.2.1.4. Funciones ejecutivas.....	96
2.2.1.5. Aprendizaje y memoria.....	99
2.2.1.6. Funciones lingüísticas.....	103
2.2.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	109
2.3. Procedimiento.....	110
2.3.1. Exploración neuropsicológica.....	110
2.3.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	111
2.3.2.1. Adquisición y normalización de las imágenes.....	111
2.3.2.2. Obtención de volúmenes mediante estereología.....	111
2.3.2.3. Fiabilidad de la técnica.....	115
3. Resultados	116
3.1. Exploración neuropsicológica.....	116
3.1.1. Screening global: Estado cognitivo general y estado de ánimo.....	117
3.1.2. Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo.....	118
3.1.3. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas.....	120
3.1.4. Funciones ejecutivas.....	123
3.1.5. Aprendizaje y memoria.....	125
3.1.6. Funciones lingüísticas.....	131
3.2. Prevalencia de los déficits cognitivos en pacientes en estadio temprano y estadio avanzado.....	142
3.3. Relación entre funciones cognitivas y variables clínicas.....	145
3.3.1. Relación entre el estado de ánimo y variables clínicas.....	145
3.3.2. Relación de velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo con variables clínicas.....	146
3.3.3. Relación de funciones visoespaciales y visoperceptivas con variables clínicas.....	147
3.3.4. Relación entre funciones ejecutivas y variables clínicas.....	147
3.3.5. Relación de aprendizaje y memoria con variables clínicas.....	148
3.3.6. Relación entre funciones lingüísticas y variables clínicas.....	149
3.4. Relación entre funciones cognitivas y volumen en resonancia magnética.....	151

4. Discusión	155
4.1. Perfil neuropsicológico.....	155
4.2. Relación entre funciones cognitivas y variables clínicas	176
4.3. Relación entre funciones cognitivas y volumen en resonancia magnética.....	180
4.4. Discusión final.....	183
III. CONCLUSIONES	187
IV. BIBLIOGRAFÍA	193
V. ANEXOS	225
Anexo 1. Subescala III de Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS).....	227

ÍNDICE DE TABLAS

1.	Otros síntomas motores	10
2.	Síntomas no motores	12
3.	UK Parkinson Disease Society Brain Bank (UK-PDSBB). Criterios de diagnóstico	13
4.	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Criterios de diagnóstico	14
5.	Entidades clínicas relevantes para el diagnóstico diferencial de la EP	16
6.	Entidades clínicas relevantes para el diagnóstico diferencial de la EP (continuación)	17
7.	Tratamiento farmacológico en la EP	17
8.	Estudios correlacionales entre gravedad de la enfermedad y rendimiento cognitivo	57
9.	Estudios que han analizado el rendimiento cognitivo en diferentes estadios de la EP	59
10.	Estudios que comparan el rendimiento cognitivo en función del síntoma motor predominante	64
11.	Estudios correlacionales entre síntomas motores cardinales y rendimiento cognitivo	66
12.	Estudios correlacionales entre síntomas motores cardinales y rendimiento cognitivo (continuación)	67
13.	Clasificación por estadios de Hoehn y Yahr	87
14.	Características neurológicas de la muestra de pacientes	88
15.	Características demográficas de la muestra total	89
16.	Listados de pruebas neuropsicológicas agrupadas por funciones	90
17.	Ejemplo de anáforas no-ambiguas y ambiguas	108
18.	Ejemplos para el Test de Comprensión de Oraciones de Relativo	109
19.	Orden de administración del protocolo neuropsicológico	110
20.	Análisis de la fiabilidad inter-evaluadores	115
21.	Escalas de estado cognitivo general y estado de ánimo	117
22.	Tarea de Tiempos de Reacción (<i>PC-Vienna System</i>)	118
23.	Paced Auditory Serial Addition Test (<i>PASAT</i>)	119
24.	Test de Dígitos (<i>WMS-III</i>)	119
25.	Test de Localización Espacial (<i>WMS-III</i>)	120
26.	Test de Juicio de Orientación de Líneas (<i>JLOT</i>)	120
27.	Facial Recognition Test (<i>FRT</i>)	121
28.	Test de construcción de Cubos: puntuación según versión original	121
29.	Test de Construcción de Cubos: Puntuación en diseños de cuatro y nieve cubos	122
30.	Test de Construcción de Cubos: Tiempo de ejecución	122
31.	Test de Stroop	123
32.	Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (<i>WCST</i>)	124
33.	Test de Fluidez Verbal ante Consignas	124
34.	Estrategias de producción en fluidez fonética y semántica	125
35.	TAVEC. Aprendizaje y recuerdo libre tras demora	126
36.	TAVEC. Recuerdo guiado tras demora	126
37.	Regresión lineal de TAVEC para la muestra de pacientes y grupo control	128
38.	<i>8/30 SRT</i> . Aprendizaje, recuerdo tras demora y reconocimiento	129

39.	Regresión lineal de 8/30 SRT para la muestra de pacientes y grupo control	130
40.	Torre de Hanoi.....	131
41.	Porcentaje de sujetos que finaliza los ensayos con éxito	131
42.	Tarea de Denominación de Sustantivos. Análisis del tipo de error.....	132
43.	Regresión lineal de aciertos en Denominación para muestra de pacientes.....	134
44.	Regresión lineal de tiempo en Denominación para pacientes y grupo control	135
45.	Regresión lineal Test de Resolución de Anáforas	138
46.	Regresión lineal de aciertos en Test de Comprensión de Oraciones de Relativo.....	141
47.	Lista de indicadores cognitivos	142
48.	Pacientes con alteración en los indicadores cognitivos.....	143
49.	Variables neurológicas en grupos de EP temprano y EP avanzado	145
50.	Regresión lineal del BDI con variables clínicas.....	146
51.	Regresión lineal del tiempo motor y Localización Espacial con variables clínicas.....	146
52.	Regresión lineal de funciones visoespaciales y visoperceptivas con variables clínicas.....	147
53.	Regresión lineal de funciones ejecutivas y variables clínicas	148
54.	Regresión lineal de aprendizaje y memoria con variables clínicas	149
55.	Regresión lineal de funciones lingüísticas con variables clínicas	150
56.	Volumen de las estructuras cerebrales	151
57.	Regresión lineal de velocidad de procesamiento y memoria de trabajo con volumen en resonancia magnética	152
58.	Regresión lineal de funciones ejecutivas con volumen en resonancia magnética.....	153
59.	Regresión lineal de aprendizaje y memoria verbal con volumen en resonancia magnética.....	153
60.	Regresión lineal de aprendizaje y memoria visoespacial con volumen en resonancia magnética.....	154
61.	Regresión lineal de funciones lingüísticas con volumen en resonancia magnética.....	154

ÍNDICE DE FIGURAS

1.	Representación coronal de los ganglios basales	25
2.	Representación coronal del cuerpo estriado	25
3.	Diagrama de los circuitos de los ganglios basales.....	27
4.	Diagrama simplificado de los cinco circuitos de los ganglios basales	30
5.	Tarea de Tiempos de reacción (<i>PC-Vienna System</i>)	92
6.	Test de Juicio de Orientación de Lineal (JLOT)	94
7.	Test de Construcción de Cubos	95
8.	Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin.....	97
9.	8/30 Spatial Recall Test (8/30 SRT).....	101
10.	Herramienta Orthogonal sections de ANALYZE	112
11.	Estimación del Volumen Intracraneal Total (VIC)	112
12.	Estimación del Volumen del hipocampo.....	113
13.	Estimación del Volumen del núcleo caudado.....	114
14.	Estimación del Volumen de los ventrículos laterales.....	114
15.	Distribución de pacientes y controles según la puntuación en el BDI	117
16.	TAVEC. Ensayos de aprendizaje y de recuerdo tras demora.....	127
17.	8/30 SRT. Ensayos de aprendizaje, recuerdo tras demora y reconocimiento	129
18.	Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos.....	132
19.	Distribución de pacientes y controles según el tipo de error en la tarea de denominación de sustantivos	133
20.	Tiempo en Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos	134
21.	Tarea de Asociación Semántica. Aciertos	136
22.	Tarea de Asociación Semántica. Tiempo medio en milisegundos	137
23.	Test de Resolución de Anáforas. Aciertos.....	137
24.	Test de Resolución de Anáforas. Tiempo medio en milisegundos.....	139
25.	Test de Comprensión de Oraciones de Relativo. Aciertos	140
26.	Test de Comprensión de Oraciones de Relativo. Tiempo medio en milisegundos	140
27.	Porcentaje de pacientes con alteración en los indicadores cognitivos.....	144

I. MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, de etiología desconocida, que se caracteriza por la presencia de signos clínicos, de inicio y curso asimétrico, como bradicinesia, temblor en reposo, rigidez y alteración de los reflejos posturales. Desde el punto de vista neuropatológico se define fundamentalmente por la degeneración de las células pigmentadas de la sustancia negra y la consiguiente disfunción del sistema nigroestriatal.

Desde que James Parkinson, publicara en 1817 su trabajo médico más conocido, denominado “Ensayo sobre la Parálisis Agitante”, esta patología ha despertado un enorme interés científico. Inicialmente, la mayor parte de los esfuerzos en investigación se centraron en la comprensión de la sintomatología motora y la búsqueda de alternativas terapéuticas eficaces. De esta forma, durante la década de 1960, es descubierta la levodopa, un precursor de la dopamina, que años más tarde será empleado como tratamiento eficaz para los síntomas motores de la EP. Coincidiendo con este hito histórico, comienza a producirse un aumento significativo del interés por la sintomatología no motora asociada a la EP, prestando especial atención a los síntomas de tipo cognitivo, por su repercusión de la calidad de vida de los enfermos. Nuestra investigación se sitúa, precisamente, en este interés por los síntomas cognitivos, aunque sin olvidar la sintomatología motora característica de la enfermedad. En este sentido, pretendemos estudiar el perfil de afectación cognitiva en diferentes momentos de la enfermedad y sus posibles relaciones con los síntomas motores, así como con el estado de diversas estructuras cerebrales.

En la primera parte del Marco Teórico se describirán las características generales de la EP, incluyendo la información de que se dispone en cuanto a la etiología, epidemiología y pronóstico de la enfermedad. Se detallará cuál es la sintomatología más fuertemente relacionada con esta patología, los criterios de diagnóstico empleados y las alternativas terapéuticas. Finalmente, se profundizará en la neuropatología de la EP, prestando especial atención a la estructura, organización y funciones de los ganglios basales. En la segunda mitad del Marco Teórico se expondrán los avances alcanzados hasta la fecha en el campo de la neuropsicología, en relación con la EP. Se detallaran los resultados y conclusiones alcanzadas a lo largo de los últimos 35 años, en cuanto al

estado de las diferentes funciones cognitivas. Asimismo, se revisarán los datos disponibles en lo que respecta a la relación entre el rendimiento cognitivo y las variables clínicas propias de la patología, prestando especial atención a la relación entre el perfil neuropsicológico y el grado de afectación neurológica en la EP. Además, se expondrán los resultados obtenidos por otros autores con las técnicas de neuroimagen, tanto estructural como funcional, así como su relación con el estado de las funciones cognitivas.

En cuanto al Apartado Experimental, se describe el método de investigación empleado, que incluye la realización de una amplia evaluación neuropsicológica, así como la relación de dichos datos con las variables clínicas asociadas a la EP y parámetros de resonancia magnética. Se detallarán los resultados obtenidos, que a su vez serán discutidos y puestos en relación con los datos previamente expuestos en el Apartado Teórico, prestando especial atención a la existencia de posibles discrepancias, junto con las novedades que aporte este trabajo. Finalmente, se expondrán las conclusiones alcanzadas.

2. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. CARACTERÍSTICAS GENERALES

2.1. ETIOLOGÍA

En la actualidad la etiología de la mayor parte de los casos de EP es desconocida. En más del 90% de los pacientes la enfermedad surge como un trastorno esporádico, o lo que es lo mismo, sin vínculo genético evidente. Sin embargo, en el resto de casos la enfermedad es hereditaria. Por otra parte, hallazgos recientes indican que los familiares de primer grado de pacientes con EP esporádica tienen 2-3 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad (Marder et al., 2003). Considerando estos datos, actualmente se considera que la etiología de la EP es multifactorial. Su desarrollo se produciría como resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. En función de este planteamiento, la presencia de una mutación genética no causaría necesariamente la enfermedad, sino que aumentaría el riesgo de padecerla, al hacer a la persona más vulnerable a los factores ambientales (Przedborski, 2007).

En lo que respecta a los factores genéticos, se ha encontrado que un pequeño número de casos con un cuadro clínico característico de la EP tienen antecedentes familiares compatibles con una herencia autosómica dominante o recesiva. En la mayoría de los casos, estos pacientes presentan una forma de inicio más temprana, en comparación con la EP esporádica. Entre los genes implicados, destacan el gen de la α -synucleína (PARK1), el gen de la parkina (PARK2) y, recientemente el gen LRKK2 (dardarina, PARK8). La mutación de este último se identificó en el año 2004 (Paisan-Ruiz et al., 2004; Zimprich et al., 2004) y los resultados muestran que está presente en el 1-2% de la mayoría de las series de EP esporádica. Por su parte el gen de la α -synucleína fue el primero en ser identificado en esta patología (Polymeropoulos et al., 1997). Las mutaciones se producen en formas familiares con un inicio relativamente precoz, no habiéndose identificado en la EP esporádica. Aunque las mutaciones de la α -synucleína son muy poco frecuentes, su identificación fue muy importante ya que llevó a descubrir el componente fundamental de los cuerpos de Lewy. Finalmente, las mutaciones de la parkina han resultado ser una forma frecuente de parkinsonismo de inicio temprano, especialmente en personas con indicios de herencia recesiva. Estas mutaciones son también responsables de la mayor parte de los casos de EP esporádica de comienzo antes de los 20 años (Gasser, 2007; Rojo y Corbella, 2009).

En cuanto a los factores ambientales, diferentes trabajos han relacionado un mayor riesgo de padecer EP con el consumo de agua de pozo, la residencia en un entorno rural, o la exposición a herbicidas y pesticidas del contexto agrícola. Sin embargo, hasta la fecha no contamos con datos que permitan asociar una única toxina ambiental al inicio de la EP esporádica. Ahora bien, los hallazgos encontrados refuerzan la idea de que los factores ambientales pueden influir en el desarrollo de esta patología, al producir una disfunción mitocondrial y favorecer el daño o destrucción celular (Ben Shlomo, 1997; Goldman y Tanner, 1998).

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los datos sobre la incidencia y prevalencia de la EP varían notablemente dependiendo de las investigaciones consultadas. Estas variaciones guardan relación con las diferencias en la metodología empleada. Considerando los ajustes por edad y el tipo de recogida de datos (puerta a puerta, revisión de historias clínicas, consumo de fármacos), las diferencias resultan menos pronunciadas. Los resultados aportados por publicaciones recientes sitúan la prevalencia mundial de la EP entre 102-190/100.000 habitantes (Schrag, 2007) y 300/100.000 habitantes (de Lau y Berteler, 2006). Estas cifras aumentan hasta el 1% en la población mayor de 60 años y se sitúan alrededor del 3% en aquellos con una edad superior a los 80 años. En Europa, la prevalencia estimada se sitúa en 108-257 por cada 100.000 habitantes. Los datos en España sitúan la prevalencia en 220,6/100.000 habitantes (Errea et al., 1999), siendo del 1,2-1,5% en la población mayor de 60-65 años (Clavería et al., 2002; Benito León et al., 2003; Bergareche et al., 2004). Von Campenhausen y cols. (2005) estimaron la prevalencia media en España, a partir de los datos disponibles por las investigaciones realizadas hasta el momento, situándola en 682,2/100.000 habitantes. Esta estimación es considerablemente superior a las habituales, posiblemente debido a que algunos de los trabajos seleccionados se limitaron a población mayor de 60-65 años.

En cuanto a la incidencia anual de la EP en todo el mundo, los datos aportados por diferentes trabajos la sitúan entre 4,5-26 por cada 100.000 habitantes (de Lau y Berteler, 2006; Kasten et al., 2007; Schrag, 2007). En Europa, la incidencia se sitúa entre 11-19 personas por cada 100.000 habitantes al año (von Campenhausen et al., 2005). Por otra parte, los datos sobre la incidencia en España son de 8,2/100.000

habitantes al año en la región de Navarra (Vines, 1999), situándose entre 110-263/100.000 habitantes al año en la población entre 65 y 85 del centro de España (Benito León et al., 2004).

En lo que respecta a la relación entre la frecuencia de EP con la etnia y el género, algunos resultados podrían sugerir que el ser de raza blanca es un factor de riesgo. Sin embargo, los hallazgos encontrados hasta la fecha en este sentido resultan contradictorios (Kasten et al., 2007; Schrag, 2007). En cuanto al género, los datos con los que se cuenta en la actualidad, aunque no son concluyentes, sugieren que los hombres poseen aproximadamente 2 veces más probabilidad de desarrollar la enfermedad (Tanner y Goldman, 1996). En un reciente meta-análisis se encontró que el riesgo de padecer la EP en los hombres era 1,5 veces mayor que en las mujeres (Wooten et al., 2004).

2.3. SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

2.3.1. Síntomas motores

2.3.1.1. Síntomas motores cardinales

Temblor

El temblor en reposo es el síntoma más común y fácilmente reconocible de la EP. Es unilateral, suele ocurrir con una frecuencia de 4-6 Hz y siempre es más predominante en la parte distal de la extremidad. La descripción clásica del temblor en reposo en la EP es un temblor de supinación-pronación, que comienza en una mano y se propaga a la mano contralateral. En la EP, el temblor en reposo también es frecuente en labios, mandíbula, barbilla y piernas. De forma característica tiende a desaparecer con la acción o mientras el paciente duerme. Por el contrario, suele intensificarse durante la marcha o en situaciones de estrés y ansiedad. El temblor suele permanecer asimétrico, aunque puede desarrollarse bilateralmente con la progresión de la enfermedad. Además, del temblor en reposo, muchos pacientes con EP también presentan temblor postural, que suele ser más prominente e incapacitante y puede aparecer como la primera manifestación de la enfermedad. En la EP, el temblor no se presenta uniformemente, variando en función del tipo de paciente y el curso de la enfermedad. En un estudio

realizado por Hughes et al. (1993), encontraron que el 69% de los EP presentó temblor en reposo al inicio, el 75% tuvo el síntoma durante el curso de la enfermedad y en un 9% el temblor desapareció en la fase avanzada (Shahed y Jankovic, 2007). A pesar de que el temblor es uno de los síntomas más comunes, asociados a la EP, los hallazgos fisiopatológicos sugieren que está escasamente asociado con el sistema dopaminérgico nigro-estriado y la progresión de la enfermedad. Los pacientes con predominio de temblor presentan una menor pérdida neuronal en la región medial y lateral de la sustancia negra compacta (SNc) (Carr, 2002). Además, dicho síntoma se ha relacionado con una mayor pérdida de neuronas dopaminérgicas en la región retrorubral (Hirsch et al., 1992) y con una actividad anormal de las conexiones cerebelo-tálamo-corticales (Parker et al., 1992; Fukuda et al., 2004)

Rigidez

La rigidez se caracteriza por un aumento de la resistencia al movimiento pasivo de las extremidades (flexión, extensión o rotación de las articulaciones). Suele ir acompañado del fenómeno de “rueda dentada”, particularmente cuando se asocia con la presencia de temblor. Puede ocurrir a nivel proximal (Ej. cuello, hombros, cadera) o distal (Ej. muñeca, tobillo). La rigidez suele aumentar cuando se realizan movimientos voluntarios con la extremidad contralateral. A este fenómeno se le conoce como “Froment” y es particularmente útil para la detección de casos leves. La rigidez puede ser un factor relacionado con las frecuentes sensaciones de dolor referidas por los pacientes con EP (Jankovic, 2008). En cuanto a la fisiopatología subyacente, la rigidez parece ser uno de los síntomas cardinales más fuertemente relacionados con el déficit dopaminérgico estriatal y la consecuente alteración en la actividad de las áreas motoras corticales (Lozza et al., 2002).

Bradicinesia

El término bradicinesia hace referencia a la lentitud en la realización de movimientos y es uno de los rasgos clínicos más característicos de la EP, si bien también puede estar presente en otros trastornos. Con frecuencia la bradicinesia comienza a manifestarse como una lentitud para la realización de las actividades de la vida diaria y un aumento en el tiempo de ejecución. Los pacientes también acostumbran a presentar dificultades a la hora de llevar a cabo tareas dependientes de la motricidad fina (Ej. abotonarse, uso de utensilios). La valoración de la bradicinesia incluye la

realización de movimientos rápidos, repetitivos y alternantes con las manos, así como dar golpes con el talón. Al realizar este tipo de tareas, los pacientes muestran tanto una disminución en el número de movimientos como en la amplitud de los mismos (Jankovic, 2008). Desde el punto de vista fisiopatológico, el origen de la bradicinesia parece guardar grandes similitudes con el de la rigidez, habiéndose asociado también con la disfunción dopaminérgica a nivel del estriado, y la consecuente alteración en la actividad motora cortical (Lozza et al., 2002).

Inestabilidad postural

La inestabilidad postural suele aparecer más tarde en el curso de la enfermedad, normalmente después del inicio de otros síntomas parkinsonianos. El test de retropulsión, en el que el paciente es rápidamente empujado hacia atrás por los hombros, es utilizado para medir este síntoma. Se considera que existe una respuesta postural anormal si, al realizar el test, el paciente da más de dos pasos hacia atrás o no se produce respuesta postural. La inestabilidad postural, junto con los bloqueos de la marcha es la causa más frecuente de caídas en la EP, aumentando de forma significativa el riesgo de fracturas. Además, el tratamiento para la EP no suele producir mejorías relevantes en la inestabilidad postural (Shahed y Jankovic, 2007). En cuanto a la fisiopatología subyacente, dado que la terapia dopaminérgica y el tratamiento neuroquirúrgico no suelen producir mejorías en las alteraciones posturales, dicha sintomatología ha sido relacionada con la afectación de los sistemas no dopaminérgicos. En este sentido, estudios recientes han encontrado relación con la pérdida de neuronas del locus coeruleus, con el consecuente déficit noradrenérgico (Grimbergen et al., 2009).

2.3.1.2. Otros síntomas motores

Junto con los síntomas motores cardinales de la enfermedad, los pacientes con EP pueden presentar una amplia variedad de síntomas motores secundarios. Basándonos en la revisión llevada a cabo por Shahed y Jankovic (2007), estos síntomas se exponen de forma resumida en la tabla 1.

Tabla 1: Otros síntomas motores (Shahed y Jankovic, 2007)

Alteración de reflejos primitivos:

- Reflejo gablelar (parpadeo al golpear inmediatamente por encima de la raíz nasal)
- Reflejo palmomentoniano (Contracción de los músculos del mentón a la estimulación cutánea de la palma de la mano)

*Trastornos neuro-oftalmológicos**Disfunción bulbar:*

- Disartria (dificultad para la articulación de las palabras)
- Hipofonía (disminución del volumen del habla)
- Disfagia (dificultad para deglutir o tragar alimentos)
- Sialorrea (excreción excesiva de saliva por la boca)

*Alteraciones respiratorias**Distonía y trastornos del esqueleto:*

- Deformación de las manos
- Declive de la cabeza
- Malformaciones de la columna vertebral

*Trastornos de la marcha***2.3.2. Síntomas no motores**

La EP se asocia con una gran variedad de sintomatología no motora. Del conjunto de síntomas resumido en la tabla 2, a continuación, desarrollaremos los síntomas neuropsiquiátricos, por su relevancia para la presente investigación, y profundizaremos en la afectación cognitiva en la segunda parte de esta introducción teórica.

Dentro de los síntomas neuropsiquiátricos, son frecuentes los trastornos del estado de ánimo. Un porcentaje importante de los pacientes con EP presenta depresión, si bien, los datos varían considerablemente (4-75%) dependiendo de las publicaciones consultadas (Cummings, 1992; Dooneief et al., 1992; Kostic et al., 1994; Veazey et al., 2005). La variabilidad en los resultados se explica, en gran medida, por las diferencias en la metodología empleada y por el hecho de que el diagnóstico de la depresión en la EP es particularmente complicado, dado que los síntomas de la enfermedad,

frecuentemente se solapan con los de la depresión. Considerando estas dificultades, estudios recientes han situado la presencia de sintomatología depresiva en el 36-56% de los pacientes con EP (Shulman et al., 2001; Rojo et al., 2003).

Por otra parte, un gran número de autores se han cuestionado si la sintomatología depresiva presente en la EP puede ser considerada como un síntoma más relacionado con el proceso neurodegenerativo, o por el contrario forma parte del proceso reactivo del paciente ante el padecimiento de una patología crónica. No cabe duda de que tanto los pacientes con EP como sus familiares deben ajustarse al manejo de una enfermedad que produce importantes cambios en la vida diaria, para la que no existe cura y cuyo tratamiento, siendo paliativo, tenderá a ser menos efectivo con el tiempo (McDonald et al., 2003).

Sin embargo, en la actualidad existe consenso en cuanto a que la depresión en la EP no se explica por el estrés psicosocial derivado de una patología degenerativa. En este sentido, diferentes trabajos han encontrado que la depresión es más frecuente en la EP, en comparación con otras patologías crónicas (Ehmann et al., 1990; Menza y Mark, 1994). Además, algunos de los núcleos y circuitos subcorticales relacionados con la EP, están implicados también en la depresión. Asimismo, la presencia de síntomas depresivos se relaciona con la gravedad de la enfermedad y el predominio de sintomatología rígido-acinética (Starkstein et al., 1992; Starkstein et al., 1998; Schrag et al., 2001).

La ansiedad es otro síntoma relacionado con la EP y frecuentemente coexiste con la depresión. Su prevalencia se sitúa en el 20-38%, siendo significativamente mayor que en la población normal de igual edad. Tal y como ocurre con la depresión, puede responder al tratamiento dopaminérgico. Sin embargo, en la actualidad no queda claro si la ansiedad en la EP se produce como una respuesta psicosocial ante la presencia de los síntomas motores y el estigma de la enfermedad, o por el contrario, está relacionado con el proceso neurodegenerativo (Merello, 2008).

La presencia de alteraciones en la esfera cognitiva es sin duda uno de los campos que más interés ha despertado, siendo objeto de un elevado número de investigaciones. En los apartados siguientes de este manuscrito profundizaremos en las características

del perfil neuropsicológico de los pacientes con EP y sin demencia. Destacar ahora que, según un estudio reciente, de una muestra de 126 pacientes, el 57% presentó algún tipo de afectación cognitiva. Además, los datos sugieren que en torno al 30% de los EP desarrollará demencia (Aarsland et al., 2005; Williams-Gray et al., 2007).

Tabla 2: Síntomas no motores (Modificado de Shahed y Jankovic, 2007)

Síntomas neuropsiquiátricos:

- Trastornos del estado de ánimo (depresión, ansiedad, apatía)
- Psicosis

Disfunción cognitiva y demencia

Trastornos del sueño:

- Fragmentación del sueño e insomnio
- Trastorno del comportamiento durante el sueño REM
- Movimientos periódicos en las extremidades durante el sueño
- Somnolencia diurna excesiva

Disfunción autónoma:

- Hipotensión ortostática
- Disfunción urogenital
- Estreñimiento

Síntomas sensitivos y dolor

Disfunción olfativa

Sensaciones anormales

Dolor

2.3.3. Diagnóstico de la EP

2.3.3.1. Criterios de diagnóstico

Dado que no existen marcadores biológicos ni una prueba definitiva para el diagnóstico de la EP en vida, éste se establece a partir de criterios clínicos. La confirmación diagnóstica se realiza mediante la identificación de cuerpos de Lewy en la autopsia. En la práctica clínica, el diagnóstico se basa en la combinación de diferentes factores, como son la presencia de los síntomas motores cardinales, la ausencia de síntomas de exclusión y la respuesta a la levodopa. Además, las técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía de emisión de positrones (PET) y la

tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) permiten analizar la actividad dopaminérgica, siendo consideradas herramientas útiles para el diagnóstico. Entre los criterios desarrollados para el diagnóstico de la EP, cabe destacar los propuestos por el UK Parkinson Disease Society Brain Bank (UK-PDSBB) (Hughes et al., 1992) (tabla 3) o por el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (Gelb et al., 1999) (tabla 4).

Tabla 3: UK Parkinson Disease Society Brain Bank (UK-PDSBB). Criterios de diagnóstico

Paso 1. Diagnóstico de síndrome parkinsoniano
<p><i>Bradicinesia y por lo menos uno de los siguientes:</i></p> <p>Rigidez muscular.</p> <p>Temblor en reposo de 4-6 Hz.</p> <p>Inestabilidad postural no causada por compromiso visual, vestibular, cerebeloso, o propioceptivo.</p>
Paso 2. Criterios de exclusión
<p>Antecedentes de: accidentes cerebrovasculares repetidos, progresión escalonada de los signos parkinsonianos, traumatismos craneales repetidos, encefalitis</p> <p>Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas.</p> <p>Síntomas unilaterales después de tres años de evolución.</p> <p>Signos cerebelosos.</p> <p>Compromiso autonómico temprano.</p> <p>Demencia precoz con trastornos amnésicos, del lenguaje y praxis.</p> <p>Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en TAC.</p> <p>Falta de respuesta en dosis adecuadas de levodopa.</p> <p>Exposición a MPTP.</p>
Paso 3. Criterios que apoyan el diagnóstico de EP
<p>Comienzo unilateral.</p> <p>Temblor en reposo.</p> <p>Cuadro progresivo.</p> <p>Asimetría persistente que comprometa más el lado de inicio de la clínica.</p> <p>Respuesta excelente (70-100%) a la levodopa.</p> <p>Corea severa inducida por levodopa.</p> <p>Respuesta a la levodopa por más de 5 años.</p> <p>Curso clínico de 10 o más años.</p>

Tabla 4: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Criterios de diagnóstico

Grupo A: Aspectos característicos de la enfermedad de Parkinson
<ul style="list-style-type: none"> -Temblor en reposo -Brdicinesia -Rigidez -Comienzo asimétrico
Grupo B: Aspectos sugestivos de diagnósticos alternativos
<ul style="list-style-type: none"> -Características inusuales tempranas en el curso clínico -Inestabilidad postural prominente en los primeros 3 años posteriores al inicio de los síntomas -Fenómeno de congelamiento (freezing) en los primeros 3 años -Alucinaciones no relacionadas a medicamentos en los primeros 3 años -Demencia precediendo a los síntomas motores o en el primer año -Parálisis supranuclear de la mirada (otro que la restricción de la mirada ascendente) o enlentecimiento de los movimientos verticales de los ojos -Síntomas severos de disautonomía no relacionadas a medicamentos -Documentación de una condición conocida que produce Parkinsonismo y posibilidad de conectarlos con los síntomas del paciente
Criterios para el diagnóstico POSIBLE de EP
<ul style="list-style-type: none"> -Al menos 2 de las 4 características del Grupo A presentes; al menos 1 de estos es temblor o bradicinesia. -Ninguna de las características del grupo B presentes, o bien, los síntomas han estado presentes por al menos 3 años y ninguna de las características del grupo B están presentes -Respuesta sustancial y sostenida a la levodopa o a un agonista de la dopamina ha sido documentada, o bien, el paciente no ha tenido una adecuada prueba con levodopa o agonista de la dopamina.
Criterios para el diagnóstico PROBABLE de EP
<ul style="list-style-type: none"> -Al menos 3 o las 4 características del Grupo A presentes. -Ninguna de las características del Grupo B están presentes (nota: duración de los síntomas de al menos 3 años es necesario para reunir este requisito) -Respuesta sustancial y sostenida a la levodopa o a un agonista de la dopamina ha sido documentada.
Criterios para el diagnóstico DEFINITIVO de EP
<ul style="list-style-type: none"> -Todos los criterios para Enfermedad de Parkinson PROBABLE están presentes. -Confirmación histopatológica del diagnóstico mediante autopsia.

La diferencia fundamental entre los criterios de diagnóstico propuestos por el UK-PDSBB, en comparación con los presentados por el NINDS, es que en los primeros el diagnóstico se basa en la presencia necesaria de bradicinesia, junto con al menos uno de los restantes síntomas cardinales. Además, incluyen una serie de criterios adicionales que favorecen una mayor fiabilidad. En cambio, los criterios propuestos por el NINDS se basan en niveles de certeza diagnóstica (posible, probable y definitiva), siendo necesarios dos de los cuatro síntomas cardinales para un diagnóstico “posible”. Sin embargo, en este caso ninguno de los dos síntomas ha de ser necesariamente la bradicinesia.

En la actualidad, diferentes técnicas de neuroimagen son empleadas como herramientas complementarias para el diagnóstico de la EP. Los estudios de resonancia magnética (RM) permiten establecer diferentes patrones que pueden resultar relevantes en el proceso diagnóstico. Mediante esta técnica, puede observarse en los pacientes un menor volumen relativo de la SNC, que pierde su hiperseñal habitual. Asimismo, dentro de esta estructura pueden apreciarse focos de gliosis y cambios de señal debidos a depósitos de hierro. Sin embargo, un patrón similar puede observarse en pacientes con parkinsonismo atípico. En apartados posteriores, profundizaremos en las aportaciones de las técnicas de RM en el estudio de la EP. Por otro lado, las técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET) permiten medir la funcionalidad del sistema dopaminérgico mediante la introducción de diferentes sustancias ligadas a isótopos. Gracias a estas pruebas se ha constatado que el sistema dopaminérgico presináptico está alterado en la mayoría de los parkinsonismos degenerativos. Sin embargo, mientras que en la EP en fases iniciales, los receptores postsinápticos muestran normalidad, en otros síndromes parkinsonianos esta actividad se ve disminuida (Savoiaro, 2003; Lorenzo-Bosquet et al., 2008; Rojo y Corbella, 2009).

En la actualidad, los estudios genéticos no son de uso frecuente para el diagnóstico de la EP. Sin embargo, dado que cierto porcentaje de casos cuentan con antecedentes familiares compatibles con una herencia autosómica dominante o recesiva, los estudios genéticos pueden resultar útiles para el diagnóstico diferencial, especialmente en los casos de EP temprana.

2.3.3.2. Diagnóstico diferencial

Como ya hemos mencionado, el diagnóstico de la EP se establece fundamentalmente a partir de criterios clínicos, si bien, los estudios genéticos y las pruebas de neuroimagen pueden aportar información relevante. Este diagnóstico es relativamente sencillo cuando la clínica ya está establecida, sin bien, resulta tremendamente complicado en las fases iniciales de la enfermedad o ante la presencia de formas atípicas. En este sentido, la EP suele ser confundida con otras enfermedades que cursan con parkinsonismo. En las tablas 5 y 6 se resumen las entidades clínicas que con mayor frecuencia suponen dudas a la hora de establecer el diagnóstico de la EP (Christine y Aminoff, 2004; Luquín y Pomares, 2004; Frank et al., 2006)

Tabla 5: Entidades clínicas relevantes para el diagnóstico diferencial de la EP

Diagnóstico diferencial en la enfermedad de Parkinson
<p><i>Temblor esencial</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Ausencia de rigidez y bradicinesia -No respuesta a levodopa <p><i>Parkinsonismo farmacológico:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Alteraciones de la marcha menos destacadas -Más comúnmente implica las extremidades superiores -La sintomatología suele ser más simétrica que en la EP -Remisión de los síntomas tras la suspensión del fármaco <p><i>Parkinsonismo vascular:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Bradicinesia de alteraciones de la marcha simétricas -Ausencia de temblor -Inicio y progresión más abruptos -Mínima respuesta a levodopa <p><i>Parálisis supranuclear progresiva:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Inicio con predominio de inestabilidad postural y caídas -Rigidez del tronco -Limitación de la mirada vertical -Respuesta inicial a levodopa en un 20-30% de los casos

Tabla 6: Entidades clínicas relevantes para el diagnóstico diferencial de la EP (continuación)

Diagnóstico diferencial en la enfermedad de Parkinson
<p><i>Atrofias multisistémicas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Disfunción autonómica, -Signos piramidales y cerebelosos. -Buena respuesta inicial a levodopa en el 40% de los casos <p><i>Demencia de cuerpos de Lewy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Afectación cognitiva de predominio frontal. -Respuesta variable a la levodopa, con tendencia a ser escasa -Alucinaciones

2.3.4. Tratamiento farmacológico y neuroquirúrgico

En la actualidad existe una gran variedad de fármacos eficaces para el tratamiento de la EP (tabla 7). En las siguientes líneas se expone de forma breve las características de los fármacos empleados.

Tabla 7: Tratamiento farmacológico en la EP

Levodopa (liberación inmediata, liberación retardada, infusión enteral)
Inhibidores de la COMT (Entacapona, Tolcapona)
Inhibidores de la MAO-B (Selegilina, Rasagilina)
Agonistas dopaminérgicos (administración oral, transdérmica o subcutánea)
Antagonista glutamatérgico (Amantadina)
Fármacos anticolinérgicos (Trihexifenidilo, Biperideno)

La L-dopa es un precursor de la dopamina que, una vez traspasada la barrera hematoencefálica, corrige el déficit dopaminérgico estriatal que ocurre en la enfermedad. Actualmente, es considerada como la terapia más efectiva y suele ser la primera opción, independientemente de la edad del paciente. Una vez iniciado el tratamiento, las mejorías en la bradicinesia y la rigidez, entre otros síntomas, son apreciables transcurrido poco tiempo. Sin embargo, el temblor es más difícil de tratar y en algunos pacientes únicamente disminuye cuando han pasado varios años tras el inicio del tratamiento. Los agonistas dopaminérgicos son compuestos eficaces que usados como monoterapia no provocan diskinesias, a diferencia de la L-dopa. Son la primera línea de tratamiento en pacientes con una edad inferior a los 55 años. Sin embargo, la

administración de L-dopa suele ser necesaria durante los 3 años posteriores al inicio de la terapia.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) son bien tolerados, aunque su efecto es menos eficaz que el de la L-dopa y los agonistas dopaminérgicos. Administrados en fases tempranas de la enfermedad pueden retrasar su progresión. Los fármacos anticolinérgicos poseen un efecto antiparkinsoniano modesto. Su principal mecanismo de acción en el tratamiento de la EP es la disminución del exceso de actividad colinérgica en el estriado. En la actualidad, no se consideran fármacos de primera línea, especialmente por su relación con un elevado número de efectos adversos. Los anticolinérgicos se utilizan sólo de forma ocasional en el tratamiento de las fases iniciales de la enfermedad y no deben ser administrados a pacientes de edad avanzada. Por otra parte, la Amantandina es un fármaco con propiedades antivirales cuyo mecanismo de acción antiparkinsoniana no se conoce con exactitud. Su eficacia es similar a los anticolinérgicos e inferior a la levodopa.

A pesar de los ajustes del tratamiento con L-dopa, las fluctuaciones motoras y los movimientos involuntarios acostumbran a condicionar el beneficio terapéutico a largo plazo. La combinación de los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y los inhibidores de la MAO-B, en combinación con la L-dopa, pueden ayudar a eliminar el efecto off, ya que retrasan la degradación de la dopamina. Asimismo, la sustitución parcial con agonistas dopaminérgicos suele ayudar a reducir las diskinesias inducidas por la L-dopa. La apomorfina subcutánea es utilizada como un mecanismo de rescate ante los periodos off impredecibles. Finalmente, la administración de agonistas dopaminérgicos por vía parenteral y de L-dopa por vía enteral son alternativas terapéuticas en las fases avanzadas de la enfermedad, en pacientes con fluctuaciones motoras (Tolosa y Katzenschlager, 2007; Lees et al., 2009).

El desarrollo de la neurocirugía funcional a supuesto una alternativa para aquellos pacientes en los que las fluctuaciones motoras no son controlables con el tratamiento farmacológico. Sin embargo, a pesar de que el tratamiento quirúrgico mejora de forma significativa la sintomatología, la intervención no altera la evolución de la enfermedad. Podemos distinguir entre las técnicas de cirugía lesiva y la estimulación cerebral profunda (ECP).

Dentro de los procedimientos de cirugía lesiva, la talamotomía ha sido durante décadas el pilar fundamental de la cirugía de los trastornos del movimiento en la EP, si bien en la actualidad sólo se realiza en contadas ocasiones. Esto se explica, entre otras causas, por la elevada aparición de efectos secundarios. Por otra parte, la palidotomía unilateral ha sido uno de los procedimientos más utilizados en la cirugía de la EP. Este procedimiento mejora todos los síntomas cardinales de la enfermedad, aunque en un grado variable (Krauss y Grossman, 2007).

La ECP es el tratamiento neuroquirúrgico más frecuentemente utilizado en la actualidad. Mediante la implantación de electrodos, la estimulación bilateral del núcleo subtalámico o del globo pálido interno produce importantes mejorías en el temblor, la bradicinesia y la rigidez. Recientemente, el núcleo subtalámico ha ganado aceptación como diana quirúrgica, si bien actualmente no se descarta el estudio de otras estructuras relacionadas con los ganglios basales como nuevas dianas quirúrgicas (Pereira y Aziz, 2006).

2.4. PRONÓSTICO EN LA EP

La mayoría de las investigaciones asocian la EP con una menor esperanza de vida, aunque los índices de mortalidad oscilan notablemente, siendo 1,2-3,1 veces superior, en comparación con la población general. Por otra parte, el desarrollo de demencia y la severidad de la sintomatología motora se encuentran entre los factores más relacionados con el aumento del riesgo de mortalidad (Levy et al., 2002; Parashos et al., 2002; Elbaz et al., 2003; de Lau et al., 2005; Schrag, 2007).

Entre un 24 y un 31% de los pacientes con EP desarrollará demencia, siendo entre 1,7-5,1 veces superior que en la población general (Marder et al., 1995; Hobson y Meara, 2004; Aarsland et al 2005; de Lau et al., 2005). Entre los factores relacionados con un aumento del riesgo de demencia están la presencia de alucinaciones (Aarsland et al., 2003; Kitayama et al., 2007) y el debut de la enfermedad a edad avanzada (Marttila y Rinne, 1991; Katzen et al., 1998). Sin embargo, otros trabajos no apoyan estos hallazgos, al encontrar que la edad de los pacientes y la gravedad de la sintomatología se relacionan con la presencia del cuadro demencial, pero no la edad de inicio de la

enfermedad (Hughes et al., 2000; Aarsland et al., 2001; Aarsland et al., 2007; Kitayama et al., 2007).

En cuanto a la relación entre el tipo de sintomatología motora y el pronóstico de la EP, diferentes autores han encontrado que los pacientes cuyo síntoma predominante es el temblor, cuentan con un mejor pronóstico. Por otra parte, serían los pacientes de predominio rígido-acinético o con trastornos de la marcha y la postura los que sufrirían una peor progresión motora y tendrían más riesgo de desarrollar demencia (Marttila y Rinne, 1991; Alves et al., 2006; Burn et al., 2006).

Recientemente, Rajput y cols. (2009) han publicado un estudio clínico longitudinal en el que se incluyen 166 pacientes valorados a lo largo de 35 años (1968-2006). Los pacientes fueron clasificados en función de la sintomatología predominante, como EP tremórico, rígido-acinético y mixto. El grupo de EP tremórico fue el que tuvo un curso más favorable (progresión motora más lenta), seguido del grupo mixto y del rígido-acinético. Además, en comparación con los pacientes de predominio rígido-acinético, fue el grupo tremórico el que tuvo un menor riesgo de demencia.

2.5. RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA EP

Habitualmente los estudios convencionales de RM son normales en la EP. En ocasiones pueden mostrar signos asociados a otros síndromes parkinsonianos como la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la atrofia multisistémica (AMS) o la demencia de cuerpos de Lewy (DCL), siendo útiles para el diagnóstico diferencial. En este sentido, la atrofia del mesencéfalo o la dilatación del tercer ventrículo son signos típicos de la PSP. En la DCL es típico observar una marcada atrofia asimétrica de los lóbulos frontales y parietales, mientras que en la AMS se puede detectar una imagen hipodensa en el putamen con ribete exterior hiperdenso, o bien atrofia de tronco y cerebelo, con una imagen hiperdensa de las fibras pontinas longitudinales y laterales (en inglés “hot-cross bun” sign). Sin embargo, estos signos poseen baja sensibilidad y especificidad (Schrag et al., 2000; Valldeoriola-Serra y Gaig-Ventura, 2006).

Mediante procedimientos de análisis volumétrico es posible discriminar mejor la EP de otros parkinsonismos atípicos. En comparación con la EP, los pacientes con AMS

presentan un menor volumen del estriado y el tronco cerebral (Schulz et al., 1999), mientras que en la PSP se observa una reducción del volumen del pedúnculo cerebelar superior (Paviour et al., 2005).

Diversas investigaciones han recurrido a procedimientos volumétricos para el análisis de RM, comparando pacientes con EP y sujetos neurológicamente sanos, frecuentemente en el contexto de investigaciones sobre la relación con el rendimiento cognitivo. Se ha observado que los pacientes presentan una reducción del volumen en sustancia negra, núcleo caudado, putamen y globo pálido (Geng et al., 2006; Foster et al., 2008; Reetz et al., 2009). Además, se ha encontrado dilatación de los ventrículos laterales, junto con atrofia de estructuras temporomediales (hipocampo, giro parahipocampal), así como regiones de la corteza frontal (giro cingulado anterior, giro recto, región frontal media y frontal inferior), corteza temporal (giro temporal superior) y parietal (Riekkinen et al., 1998; Brenneis et al., 2003; Nagano-Saito et al., 2005; Summerfield et al., 2005; Bruck et al., 2004; Jokinen y cols., 2009; Pereira et al., 2009a). Sin embargo, otros autores no han observado atrofia en el núcleo caudado (Almeida et al., 2003) ni en el hipocampo (Camicioli et al., 2004; Junque et al., 2005), ni diferencias con respecto a los controles en la amígdala (Junque et al., 2005); volumen de sustancia blanca y sustancia gris (Nagano-Saito et al., 2005; Karagulle-Kendi et al., 2008); ni en el volumen frontal, región infero-posterior (incluyendo región infero-temporal y occipital), mesencéfalo, cerebelo, puente, pedúnculos cerebelosos superiores, ventrículos laterales, ni tercer ventrículo (Paviour et al., 2006).

La espectroscopia por RM permite obtener medidas del metabolismo cerebral del hidrógeno mediante diferentes marcadores, como el N-acetilaspartato (NAA), que se utiliza como marcador de la integridad neuronal o la creatina (Cr), que se relaciona con el metabolismo general y se utiliza como valor de control para los demás metabolitos. Los pacientes con EP, en comparación con los pacientes con AMS, presentan una reducción significativa del ratio NAA/Cr en la sustancia negra. En cambio, en la AMS los cambios en el ratio NAA/Cr se producen a nivel del puente y el putamen (Watanabe et al 2004). Al comparar los pacientes con EP, con sujetos sanos, Camicioli y cols. (2004) encontraron una disminución de la actividad a nivel del cingulado posterior, mientras que Summerfield y cols. (2002) no observaron diferencias en actividad metabólica.

La técnica de RM potenciada en difusión es relativamente novedosa y permite captar y cuantificar el movimiento de las moléculas del agua en el tejido cerebral. En el SNC, las fibras actúan como barreras limitando el desplazamiento de las moléculas. Por ello, cualquier alteración en la arquitectura del tejido puede producir cambios en la difusión de las moléculas de agua. Los resultados muestran que esta técnica puede diferenciar la EP de la AMS y la PSP, al observar que los pacientes con AMS presentan una mayor pérdida neuronal en la región del putamen y globo pálido, mientras que en los pacientes con PSP dicha degeneración se produce, además, en el núcleo caudado. En algunos estudios los pacientes con EP y los sujetos sanos no se diferenciaron en el coeficiente de difusión (CDA) (Schocke et al., 2002; Seppi et al., 2003), mientras que en otros se ha observado diferencias que indican afectación de la sustancia negra y estriado, que en estadios avanzados también se produce en sustancia blanca subcortical (Schocke et al., 2004; Yoshikawa et al., 2004).

Finalmente, la RM funcional (RMf) es otra técnica no invasiva que permite obtener un mapeo funcional de cerebro, mediante la señal dependiente del nivel de oxigenación sanguínea. Esta técnica ofrece ventajas con respecto a otros procedimientos como la TEP, incluyendo una mayor resolución temporal, cierta mejora en la resolución espacial y un aumento de la sensibilidad. Los resultados utilizando esta técnica muestran que los pacientes con EP, en comparación con los sujetos sanos, presentan un patrón de activación motora cortical diferencial, en comparación con los sujetos sanos. Dependiendo de los trabajos consultados y de las tareas utilizadas, los pacientes muestran un aumento o disminución de la activación en las distintas áreas corticales relacionadas con la programación y ejecución motora (corteza motora primaria, corteza premotora, área motora suplementaria) (Sabatini et al., 2000; Haslinger et al., 2001). Este patrón probablemente refleja un déficit en el procesamiento córtico-estriado como consecuencia de la deficiencia dopaminérgica, junto con un intento de compensación por parte de los circuitos neuronales que no dependen de los ganglios basales (Dagher y Nagano-Saito, 2007)

No trataremos en este apartado los hallazgos de RM en relación con variables cognitivas, los cuales serán desarrollados en el siguiente bloque de este marco teórico.

2.6. NEUROPATOLOGÍA EN LA EP

Trataremos en este apartado los hallazgos más relevantes obtenidos en los estudios anatomopatológicos post-mortem. En los pacientes con EP, el análisis externo del cerebro no revela ninguna característica distintiva. Sin embargo, la disección del tronco encefálico muestra una evidente pérdida de pigmentación en la sustancia negra (SN). En casi todos los casos esta despigmentación es similar a la observada en el locus coeruleus. Por el contrario, no se observan diferencias macroscópicas en la estructura o coloración del globo pálido, núcleo caudado y putamen.

El análisis microscópico muestra una importante pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra (SNc), afectando de forma predominante a las neuronas de la porción ventrolateral, que se proyectan al estriado. En el interior de las neuronas pueden observarse inclusiones denominadas cuerpos de Lewy (CL). Los CL son inclusiones citoplasmáticas que se concentran en poblaciones de neuronas vulnerables. Aunque en su mayoría son individuales y esféricos, algunas neuronas poseen CL múltiples y polimorfos. Los CL están compuestos fundamentalmente por α -sinucleína y ubiquitina, formando una estructura granulofilamentosa. En condiciones normales, α -sinucleína forma parte del sistema presináptico (Spillantini et al., 1997). Por su parte, la función principal de la ubiquitina es la de marcar otras proteínas para su degradación (Snyder y Wolozin, 2004).

Tal y como ocurre en la SNc, en las neuronas pigmentadas del locus coeruleus se observa el mismo proceso de neurodegeneración, con la formación de los CL. De hecho, a pesar de que la EP se conoce como una patología asociada a la pérdida dopaminérgica, las neuronas adrenérgicas sufren un proceso de degeneración similar. Además, la neurodegeneración y formación de CL en la EP también afecta a otra estructura no pigmentada, el núcleo basal de Meynert, que está formado por células colinérgicas. Otras regiones cerebrales, como los bulbos olfatorios, el núcleo motor dorsal del vago, la amígdala o el neocórtex, también muestran evidencias de degeneración (Dickson, 2007; Perl, 2007).

Recientemente, Braak y cols. (2003) llevaron a cabo un estudio anatomopatológico, analizando la distribución de los cuerpos de Lewy en la EP. Para

ello, se analizaron los cerebros de una serie de pacientes con diagnóstico clínico de EP y un grupo de casos incidentales, esto es, sujetos que no contaban con diagnóstico clínico, pero que presentaban cuerpos de Lewy en estructuras típicamente asociadas a esta patología. Los resultados obtenidos muestran un patrón de afectación progresivo en el que la patología de la EP se extiende a lo largo de distintas estructuras cerebrales, más allá de las neuronas pigmentadas del mesencéfalo. Este patrón se clasificó en seis estadios: en el primer estadio los CL afectan a las neuronas del bulbo raquídeo y bulbo olfatorio; en la fase dos, la afectación se extiende al núcleo de raphe y núcleo coeruleus; el tercer estadio se caracteriza por la presencia de CL en la SNc; la cuarta fase incluye la corteza transentorrinal y el CA2 del hipocampo (segundo sector del cuerno de Ammon). Finalmente, en los estadios cinco y seis, la presencia de CL se extiende progresivamente afectando al neocortex (áreas sensoriales asociativas, corteza prefrontal, etc.). De la muestra incluida en el estudio, todos los casos que habían sido diagnosticados de EP en función de su sintomatología clínica se encontraban como mínimo en un estadio 3, lo que sugiere que los posibles síntomas clínicos asociados con las dos primeras fases son extremadamente sutiles. Estudios posteriores parecen apoyar la existencia de una fase premotora de la enfermedad, al encontrar relación entre los estadios propuestos por el grupo de Braak y la presencia de síntomas como pérdida de olfato, alteración del sueño REM o cambios en el estado de ánimo, previos al inicio de la sintomatología motora (Wolters y Braak, 2006; Tolosa et al., 2007).

2.7. LOS GANGLIOS BASALES

2.7.1. Estructura y organización de los ganglios basales

Los ganglios basales (GB) comprenden el cuerpo estriado, el globo pálido, el núcleo subtalámico (NST) y la sustancia negra. A su vez, el estriado es formado por el núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens. Aunque el núcleo caudado es una estructura continua, se diferencian tres regiones conocidas como cabeza, cuerpo y cola. El putamen y el núcleo caudado están conectados entre sí por unas estructuras que se denominan puentes celulares. El núcleo accumbens se sitúa ventromedialmente en relación al núcleo caudado y al putamen. Rostralmente, los tres componentes del cuerpo estriado están unidos. Dentro del globo pálido, podemos distinguir el segmento interno (GPi), el segmento externo (GPe) y el pálido ventral (PV). Finalmente, la sustancia

negra esta formada por la parte compacta (SNc) y la parte reticulada (SNr) (figuras 1 y 2).

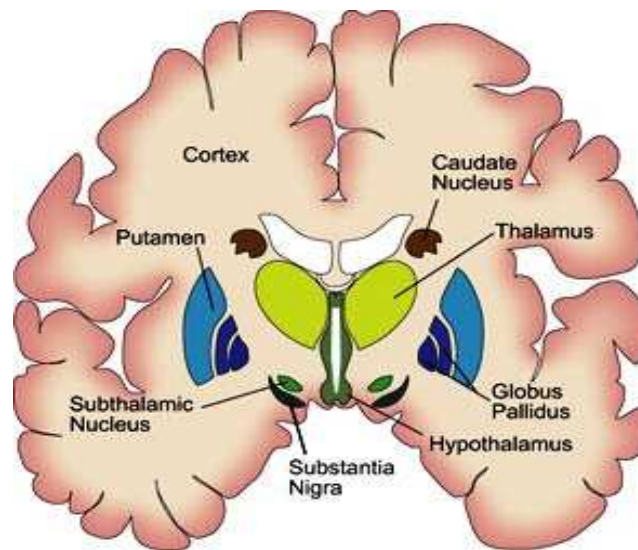


Figura 1: Representación coronal de los ganglios basales

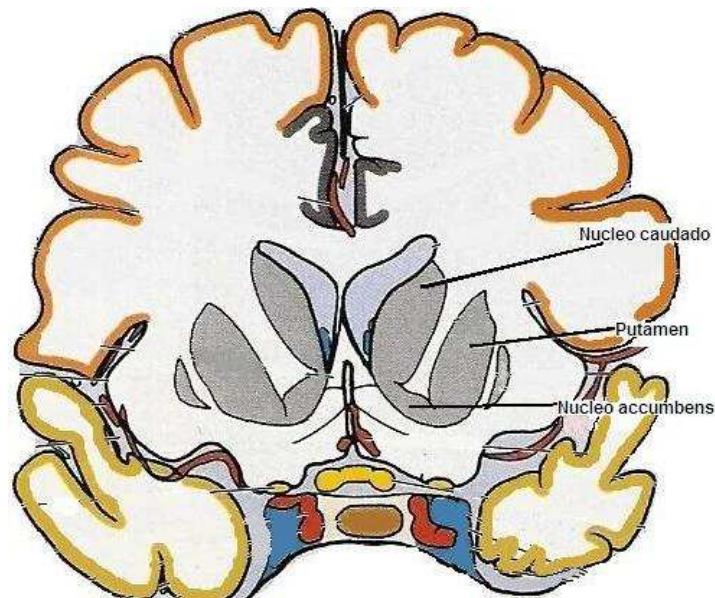


Figura 2: Representación coronal del cuerpo estriado (tomado de Möller y Reif, 2007)

Desde hace más de 20 años, los GB han despertado un enorme interés científico, especialmente por su implicación en la programación y ejecución del movimiento. Forman un amplio e integrado sistema de conexiones entre la corteza cerebral y el tálamo. Los GB reciben conexiones de distintas regiones de la corteza cerebral y envían señales, vía tálamo a diferentes áreas de la corteza frontal. Dependiendo de la región del lóbulo frontal que recibe el output podemos distinguir cinco circuitos: (1) circuito motor, (2) circuito oculomotor, (3) circuito prefrontal dorsolateral, (4) circuito lateral orbitofrontal y (5) circuito límbico (Alexander et al., 1986).

En cada caso, áreas específicas de la corteza cerebral envían proyecciones excitatorias (glutamatérgicas) a porciones de las distintas estructuras del cuerpo estriado, que constituyen los núcleos de entrada a los GB. Por su parte, los núcleos de salida (GPi, SNr y PV) ejercen un efecto inhibitorio (GABA) sobre diferentes núcleos en el tálamo. En cada circuito dicho efecto inhibitorio sobre el tálamo se encuentra modulado diferencialmente por dos vías (directa e indirecta), que conectan las estructuras del estriado con los núcleos de salida de los GB (Alexander et al., 1986).

En cada uno de los circuitos, la vía directa a los núcleos de salida procede de las eferencias inhibitorias del estriado y contiene GABA, así como sustancia P. En la vía indirecta, el GPe recibe las conexiones procedentes del estriado (GABA y encefalina) y envía señales inhibitorias (GABA) al NST, que liberará una señal excitatoria (glutamatérgica) a los núcleos de salida (GPi, SNr y PV). El NST envía también una señal excitatoria de retorno al GPe. Globalmente, la vía directa posee un efecto desinhibidor sobre el tálamo. En cambio, en la vía indirecta las proyecciones inhibitorias procedentes del estriado suprimen la actividad del GPe, por lo que se desinhibe el NST. Esto produce un efecto excitatorio en los núcleos de salida, con la consecuente inhibición de los núcleos del tálamo. Por lo tanto, los dos sistemas eferentes estriatales poseen un efecto opuesto en los núcleos de salida de los GB y, por consiguiente, en los núcleos del tálamo (Alexander et al., 1986) (figura 3).

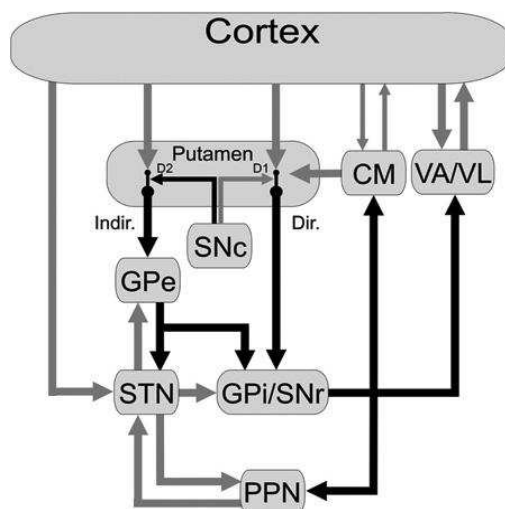


Figura 3: Diagrama de los circuitos de los ganglios basales. CM, núcleo centromedial del tálamo; Dir., vía directa; D1 y D2, subtipos de receptores de dopamina; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; Indir., vía indirecta; PPN, núcleo pedunculopontino; SNc, sustancia negra parte compacta; SNr, sustancia negra parte reticulada; STN, núcleo subtalámico; VA, núcleo ventromedial del tálamo; VL, núcleo ventrolateral del tálamo (tomado de Galvan y Wichmann, 2008).

El rol de la dopamina en los GB es complejo y quedan muchas preguntas por responder. Las evidencias indican que las proyecciones dopaminérgicas provenientes de la SNc vía estriado, ejercen un efecto contrario en las vías directa e indirecta. El input de dopamina posee un efecto neto excitatorio en las neuronas del estriado que envían sus proyecciones gabaérgicas y de sustancia P a los núcleos de salida (vía directa, receptores D1). Sin embargo, poseen un efecto inhibitorio sobre las neuronas del cuerpo estriado que envían sus proyecciones de GABA/enkefalina al GPe (vía indirecta, receptores D2). Por lo tanto, el efecto global de la dopamina en el estriado parece ser reforzar la activación iniciada por la corteza en cualquiera de los circuitos ganglios basales-tálamo-corteza. Esto se produce facilitando la conducción de la vía directa (efecto excitatorio sobre el tálamo) y disminuyendo la conducción de la vía indirecta (efecto inhibitorio sobre el tálamo) (Alexander y Crutcher, 1990).

En términos generales, el esquema de las conexiones córtico-basal-tálamo-corticales, propuesto por el grupo de Alexander, continúa teniendo vigencia en la actualidad. Sin embargo, trabajos recientes han aportado información novedosa relativa a la estructura funcional de los GB. La organización topográfica del sistema de lo GB se basa en la existencia de una serie de vías paralelas y segregadas que operan para cada uno de los circuitos (motor, cognitivo, límbico). El principal problema de este concepto

es que no explica cómo la información fluye entre los circuitos, lo cual es crítico para la integración del input cortical.

Aportaciones recientes apoyan la idea de que la información procedente de cada uno de los circuitos córtico-basales influye sobre los demás. Uno de los mecanismos mediante el cual se produce dicha integración, es que existen regiones específicas dentro de las estructuras del estriado en las que convergen terminales procedentes de diferentes áreas funcionales de la corteza. Un segundo patrón de integración se basa en la existencia de proyecciones corticales que terminan en regiones del estriado fuera de los focos terminales. Estas agrupaciones de fibras se producen de forma extensa en el estriado, ampliando el área potencial de interacciones entre las diferentes proyecciones de la corteza (Mink, 2007; Haber y Calzavara, 2009).

Las vías tálamo-corticales forman la última conexión del circuito y juegan un papel fundamental en la regulación de la actividad cortical. Por un lado, el tálamo establece conexiones con diferentes capas de la corteza: mientras que recibe input de las capas profundas, las proyecciones talámicas, procedentes de los GB, terminan en las capas superficiales, medias y profundas. Las conexiones con las capas superficiales parecen jugar un papel clave en el procesamiento córtico-cortical, favoreciendo la comunicación entre los distintos circuitos de la GB. Por otro lado, los distintos núcleos talámicos, además de las conexiones recíprocas con diferentes regiones de la corteza frontal, establecen conexiones no-recíprocas con áreas corticales frontales funcionalmente distintas, no inervadas por la misma región talámica. Por ejemplo, la porción central mediodorsal tiene conexiones recíprocas con las áreas laterales y orbitofrontales, así como conexiones no-recíprocas con las áreas prefrontales mediales. (Mink, 2007; Haber y Calzavara, 2009).

En definitiva, las estructuras del estriado y los núcleos de tálamo median en el flujo de información procedente de las áreas corticales. De esta forma, favorecen la integración funcional de los datos procedentes de los distintos circuitos córtico-subcorticales, permitiendo al individuo responder de forma adecuada en función de las claves del entorno.

2.7.2. Funciones de los ganglios basales

Actualmente existe consenso respecto a la participación de los GB en el control motor, siendo el putamen la estructura principal implicada. Esta parte del estriado recibe las proyecciones procedentes de la corteza motora primaria, corteza premotora y área motora suplementaria, entre otras. El circuito motor se cierra mediante las proyecciones procedentes del tálamo (fundamentalmente parte ventrolateral) a las diferentes regiones de la corteza motora. Este sistema de conexiones ejerce un papel fundamental en la programación y ejecución del movimiento. Del mismo modo, existen evidencias sólidas de la implicación de los GB en el control de los movimientos oculares. La estructura fundamental del estriado que se encuentra implicada en el denominado circuito “oculomotor” es el cuerpo del núcleo caudado, que recibe conexiones de un gran número de áreas interconectadas de la corteza cerebral, incluyendo los campos oculares frontales, los campos oculares suplementarios o la corteza parietal posterior. En esta ocasión, es la parte ventral anterior del tálamo la que envía las conexiones de vuelta a la corteza, en concreto a los campos oculares frontales y suplementarios (Alexander et al., 1990).

Por otra parte, durante los últimos veinte años se ha producido un aumento significativo del interés por la participación de los GB en las funciones cognitivas. Esto ha sido motivado, en gran medida, por la existencia de patologías con afectación de los GB, en la que los síntomas motores coexisten con déficits cognitivos de diferente naturaleza. Tal es el caso de la enfermedad de Huntington, la parálisis supranuclear progresiva o la EP. En la actualidad, existen evidencias de la implicación de los GB en los procesos cognitivos a través de los circuitos prefrontales (dorsolateral y orbitofrontal) y límbico. En la figura 4 puede observarse, de forma esquemática, la participación de las diferentes partes del estriado, globo pálido, sustancia negra y tálamo en los circuitos de los GB propuestos por Alexander y cols. (Alexander y Crutcher, 1990; Alexander et al., 1990).

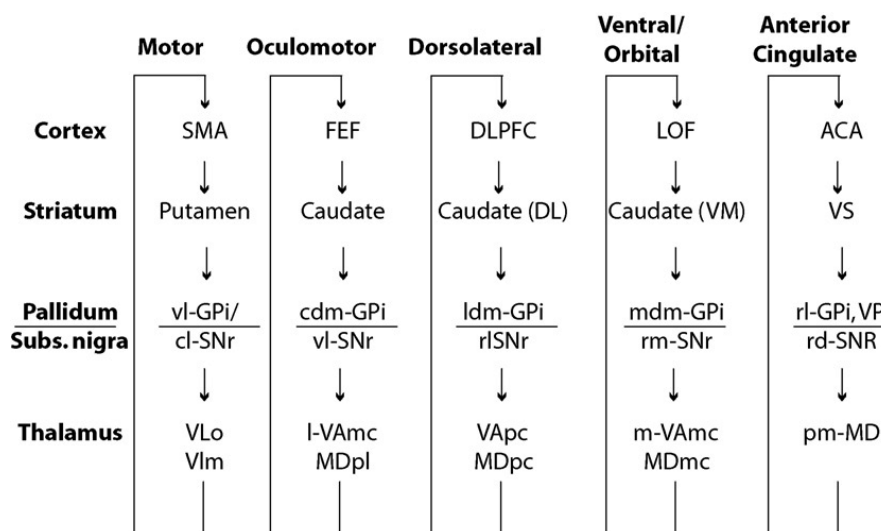


Figura 4: Diagrama simplificado de los cinco circuitos de los ganglios basales. No incluye las conexiones procedentes de otras regiones de la corteza. SMA, área motora suplementaria; vl-GPi, globo pálido ventrolateral (segmento interno); cl-SNr, sustancia negra caudolateral (parte reticulada); VLo, núcleo ventrolateral del tálamo (parte oralis); VIm, núcleo ventrolateral del tálamo (parte medial); FEF, campos oculares frontales; cdm-GPi, globo pálido dorsomedial caudal (segmento interno); vl-SNr, sustancia negra ventrolateral (parte reticulada); I-VAmc, núcleo lateral ventral anterior del tálamo (parte magnocelular); MDpl, subnúcleo parvocelular del núcleo medio dorsal del tálamo; DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; caudate DL, caudado dorsolateral; caudate VM, caudado ventromedial; mdm-GPi, globo pálido dorsomedial (segmento interno); rm-SNr, sustancia negra rostromedial (parte reticulada); m-VAmc, núcleo ventromedial anterior del tálamo (parte magnocelular); MDmc, subnúcleo magnocelular del núcleo dorsomedial del tálamo; ACA, cingulado anterior; VS, estriado ventral; rlGpi, globo pálido rostralateral (segmento interno); VP, pálido ventral; rd-SNr, sustancia negra rostradorsal (parte reticulada); pm-MD, núcleo mediodorsal posteromedial del tálamo (Tomado de Grahn et al., 2008)

En el circuito “prefrontal dorsolateral” la corteza frontal y la corteza parietal posterior envían proyecciones, principalmente, a la parte dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado. Por su parte, el tálamo (parte dorsomedial), proyecta a la corteza prefrontal dorsolateral, cerrando el circuito. La porción ventromedial del núcleo caudado es la región del estriado implicada en el circuito “lateral orbitofrontal”. Esta estructura de los GB recibe las conexiones procedentes de la corteza orbitofrontal, así como de las áreas de asociación auditiva y visual del giro temporal superior e inferior, respectivamente. El núcleo ventral anterior y dorsomedial de tálamo envían las proyecciones de vuelta a la corteza lateral orbitofrontal. Finalmente, en el circuito “límbico”, el estriado ventral recibe proyecciones de las estructuras límbicas, incluyendo hipocampo, amígdala, corteza entorrinal y corteza perirrinal. También recibe conexiones del cingulado anterior, corteza medial orbitofrontal. El circuito se cierra con las proyecciones del tálamo, principalmente de la porción medio dorsal, al cingulado anterior y corteza medial orbitofrontal.

Las investigaciones con modelos animales y humanos, así como a los estudios con neuroimagen funcional, han hecho posible que actualmente dispongamos de datos sobre la participación de las estructuras de los GB en distintos procesos cognitivos. La atención es una de las funciones que se ha relacionado con el lóbulo frontal y sus conexiones con las estructuras subcorticales. En trabajos con ratas se ha recurrido a pruebas como el test de tiempo de reacción serial de alternativa múltiple, que permite valorar la atención sostenida y dividida, así como la capacidad de inhibición de respuestas. Las lesiones en el estriado de los roedores producen un rendimiento deficitario en este tipo de pruebas, del mismo modo que las lesiones en la corteza prefrontal medial. Asimismo, las lesiones en el núcleo caudado de los monos producen un déficit de inhibición ante la presencia de un estímulo negativo, medido mediante el procedimiento Go/No-go. Otros trabajos han encontrado que regiones específicas de la corteza prefrontal, en asociación con las estructuras subcorticales, se encuentran implicadas en la flexibilidad mental, medida mediante procedimientos similares al test de clasificación de cartas de Wisconsin. Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en estudios de neuroimagen con humanos, que encuentran activación de las estructuras del estriado relacionada con la atención alternante y la habilidad para cambiar el set mental. Asimismo, las lesiones vasculares en los GB se han relacionado con un déficit en pruebas utilizadas para medir flexibilidad cognitiva, formación de conceptos y generación de estrategias (Trail Making Test, test de Wisconsin) (Brown et al., 1997; Rogers et al., 2000; Radanovic et al., 2004; Chudasama y Robbins, 2006).

Por otra parte, se han encontrado evidencias de la relación entre las estructuras de los GB y la memoria de trabajo. El nivel de dopamina en la corteza prefrontal ha resultado ser un importante modulador de este tipo de memoria. En este sentido, el efecto de la dopamina sobre el rendimiento puede representarse en forma de “U” invertida, esto es, los niveles de concentración extremos se asocian con una ejecución deficitaria. Además, la implicación de los GB en la memoria de trabajo se ha visto apoyada por estudios de neuroimagen funcional con humanos (Postle y D’Esposito, 1999; Chang et al., 2007)

En relación con el aprendizaje y la memoria, numerosas investigaciones con modelos animales han encontrado que las estructuras del estriado están implicadas de

forma fundamental en el aprendizaje de hábitos mediante la asociación estímulo-respuesta, jugando un papel importante en otras modalidades de memoria implícita (Ej. priming). Asimismo, mediante la utilización de tareas como el test de tiempo de reacción serial, los estudios de neuroimagen funcional con humanos han encontrado que las estructuras del estriado y especialmente el núcleo caudado, están implicados en el aprendizaje procedimental (Packard y Knowlton, 2002; Werheid et al., 2003a; Destrebecqz et al., 2005).

Por otra parte, el correcto funcionamiento de la memoria declarativa depende, fundamentalmente, del lóbulo temporal medial (formación hipocampal, corteza entorrinal), de las estructuras diencefálicas (núcleo dorsomedial del tálamo), así como de sus conexiones con el lóbulo frontal. La participación de los GB en la memoria explícita no es de extrañar dado que, como ya se ha comentado, los GB reciben proyecciones del lóbulo temporal medial (circuito “límbico”). Estudios de neuroimagen funcional recientes han encontrado que, durante la realización de tareas de memoria episódica, se produce activación de diferentes estructuras de los ganglios basales (SN, área tegmental ventral) en asociación con la activación hipocampal (Schott et al., 2004).

En lo que respecta a la percepción visual, es posible distinguir dos vías de procesamiento de la información visual. La primera es conocida como la vía dorsal, que se dirige desde las áreas visuales a la corteza parietal posterior y se ha relacionado con el procesamiento espacial. La otra es la vía ventral, que conecta con las áreas inferiores del lóbulo temporal y se ha relacionado con la identificación de objetos. Diferentes estudios han encontrado que los ganglios basales están relacionados con el procesamiento visual. Los datos obtenidos a partir de investigación animal y con humanos sugieren que las estructuras del estriado estarían implicadas tanto en la vía dorsal, como en la vía ventral (Mishkin et al., 1982; Yeterian y Pandya, 1995; Ruiz Sánchez de León y Fernández Guinea, 2005).

En relación a las funciones lingüísticas, aunque los centros fundamentales de procesamiento del lenguaje se encuentran en la corteza, actualmente se cree que estos procesos dependen de amplias redes neuronales, cuya actividad se ha relacionado con diferentes circuitos córtico-subcorticales, entre los que los GB podrían jugar un papel relevante. El rol de los GB se pone de manifiesto al observarse que las lesiones

vasculares a nivel de los GB izquierdo o el tálamo izquierdo se relacionan con un rendimiento deficitario en tareas de denominación y comprensión auditiva (Damasio, 1992). Asimismo, los estudios con neuroimagen funcional muestran una activación del estriado relacionada con la comprensión de oraciones (Grossman et al., 2003; Radanovic et al., 2004).

2.7.3. Rol de los ganglios basales en la EP

La EP se caracteriza por la presencia de síntomas motores que son el resultado de una disminución del tono dopaminérgico en la porción motora del putamen. Junto con la afectación motora, los pacientes suelen presentar una gran variedad de síntomas no motores. En la actualidad se cree que la presencia de estos síntomas se produce como consecuencia de la combinación de un déficit de dopamina en la porción no motora del estriado, junto con cambios patológicos progresivos en el tronco cerebral, tálamo y, en ocasiones en la corteza cerebral.

Los estudios con 1-Metil-4-fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina (MPTP) en primates han favorecido una mejor comprensión del origen de los síntomas motores en la EP, que podría generalizarse también a la sintomatología no motora. Estas investigaciones han demostrado que el déficit dopaminérgico produce un aumento de la descarga en el NST, GPi y SNr, junto con una disminución en el GPe. Estos hallazgos indican que la disminución de dopamina da lugar a un incremento de la actividad estriatal de las neuronas de la vía indirecta, que da como resultado un incremento de la inhibición del GPe, desinhibición del NST y el consecuente efecto excitatorio en el GPi y SNr. Además, se produce una disminución de la actividad de las neuronas de la vía directa del estriado. Por lo tanto, el efecto global de la pérdida de dopamina es un incremento del output inhibitorio procedente de núcleos de salida (GPi, SNr), que se traduce en una disminución de la actividad tálamo-cortical.

En la EP se produce una actividad anormal de los GB, incluyendo patrones de descarga oscilatorios o por ráfagas. Se ha identificado una actividad oscilatoria anormal en neuronas del GPi, SNr y NST, mediante estudios con primates, pacientes y, recientemente, gracias a la cirugía funcional (estimulación cerebral profunda). Por otra parte, se ha detectado una sincronización patológica entre las neuronas. En condiciones normales la actividad de los GB se produce de forma segregada, asociándose de forma

específica a los parámetros de movimiento de las diferentes partes del cuerpo. Sin embargo, en la EP dicho nivel de segregación se pierde, produciendo una sincronización patológica con las neuronas vecinas (Braak et al., 2003; Brown y Williams, 2005; DeLong y Wichmann, 2007).

3. NEUROPSICOLOGÍA EN LA EP

3.1. PERFIL DE AFECTACIÓN COGNITIVA

La EP se asocia con una gran variedad de síntomas no motores, entre los que cabe destacar la presencia de déficit cognitivos. Revisiones recientes exponen que, en ausencia de demencia, el perfil neuropsicológico de esta enfermedad se caracteriza por la presencia de alteraciones en funciones ejecutivas, junto con la afectación de las funciones atencionales, velocidad de procesamiento, funciones mnésicas y funciones visoespaciales. Además, se han descrito alteraciones del lenguaje, especialmente en el componente expresivo (Caballol et al., 2007; Demakis, 2007; Weintraub et al., 2008). Sin embargo, aunque es cierto que los pacientes con EP acostumbran a presentar este tipo de déficits, como veremos más adelante, dicho perfil neuropsicológico debe ser tomado con cautela.

Trabajos como los de Charcot (1875) o Walshe (1955) se encuentran entre los primeros en describir cambios en el funcionamiento mental en la EP. Sin embargo, es en la década de los 70, coincidiendo con el inicio del tratamiento farmacológico con levodopa, cuando se produce un aumento significativo del interés científico por las alteraciones cognitivas presentes en esta patología. Durante estos años, y prolongándose incluso durante la década de los 80, se realizan trabajos más o menos parciales, sin excesivo control sobre las variables clínicas (causa del parkinsonismo, estadio de la enfermedad, años de evolución, etc.). El objetivo fundamental de estos trabajos es determinar el estado de distintas funciones cognitivas y su relación con la carencia dopaminérgica. Utilizando principalmente baterías, como la *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) y la *Wechsler Memory Scale* (WMS), junto con otras pruebas, como las Matrices Progresivas o el Test de clasificación de Cartas de Wisconsin, se describen alteraciones en el procesamiento de la información, memoria, percepción visoespacial, razonamiento abstracto, formación de conceptos o flexibilidad mental (Reitan y Boll 1971; Garron et al., 1972; Bowen et al., 1975; Mortimer et al., 1982; Hietanen y Teräväinen, 1986).

Como consecuencia del estudio de los déficits cognitivos en la EP y en otras enfermedades caracterizadas por la afectación de los ganglios basales (Corea de

Huntington, Parálisis Supranuclear Progresiva), surge el concepto de demencia subcortical, en contraposición a la demencia de predominio cortical característica de la enfermedad de Alzheimer (Cummings y Benson, 1984; Huber et al., 1986). El término demencia subcortical comienza a verse unido frecuentemente a las descripciones de la afectación cognitiva en la EP. Sin embargo, algunos autores consideran que esta etiqueta es a menudo inexacta y engañosa, no siendo adecuado utilizarla de forma generalizada para referirse a la presencia de deterioro en la EP: los pacientes con EP pueden presentar déficits cognitivos, sin afectar de forma significativa a la vida diaria del enfermo (Matthews y Haaland 1979; Levin et al., 1989).

En cualquier caso, el concepto de demencia subcortical y los debates que genera, impulsan el desarrollo de investigaciones en las que se realizan evaluaciones neuropsicológicas más pormenorizadas y con cierto aumento progresivo del control sobre las variables clínicas de interés (estadio de la enfermedad, sintomatología motora, años de evolución, sintomatología depresiva, etc.) (Pillon et al., 1986; Huber et al., 1989; Pillon et al., 1989; Starkstein et al., 1989). Cabe destacar como una de las primeras investigaciones con estas características, la llevada a cabo por Lees y Smith (1983). Estos autores realizaron una cuidadosa selección de la muestra atendiendo a diversas variables relacionadas con la enfermedad. Concretamente, seleccionaron una muestra de enfermos con diagnóstico reciente de EP idiopática, un grado de afectación neurológica leve-moderado (estadios I-III de Hoehn y Yahr), menores de 65 años, sin depresión objetivada y sin tratamiento antiparkinsoniano. Con el objetivo de estudiar el estado de diferentes funciones cognitivas, recurrieron a un protocolo de evaluación que incluyó diferentes medidas del nivel de inteligencia general (WAIS, test de lectura de palabras), funciones ejecutivas (WCST, fluidez fonética, test de estimación cognitiva) y memoria (recuerdo inmediato por reconocimiento de palabras y rostros no familiares). Sus resultados mostraron déficits sutiles en funciones ejecutivas.

De esta forma, durante la década de los 90 se establece, en términos generales, el perfil neuropsicológico de la EP que ha llegado hasta nuestros días. Sin embargo, como veremos a continuación, aún quedan muchas preguntas por responder.

3.1.1. Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo

La EP se asocia con un enlentecimiento motor (bradicinesia) y cognitivo (bradipsiquia). Numerosos estudios se han basado en tareas de tiempo de reacción (TR) para analizar la velocidad de procesamiento en esta patología. Un gran número de investigaciones han encontrado déficits en pruebas de tiempo de reacción simple (SRT) o con interferencia (CRT), con o sin claves que anticipen la aparición del estímulo (Hietanen y Teräväinen, 1986; Dubois et al., 1988; Jahanshahi et al., 1992; Jordan et al., 1992; Kutukcu et al., 1999; Akamatsu et al., 2008). Sin embargo, otros trabajos señalan que la alteración no es generalizada, sino que depende del tipo de tarea, de forma que los pacientes con EP rinden normalmente en los test de SRT, presentando un aumento del tiempo de respuesta en las pruebas de CRT (Frias et al., 2007; Camicioli et al., 2008). Por otro lado, se ha observado también una ejecución normal en ambas tareas (Harrison et al., 1995).

Gauntlett-Gilbert y Brown (1998) estudiaron la velocidad de procesamiento en la EP, mediante una revisión y meta-análisis. Los autores encontraron que los pacientes mostraron un rendimiento alterado, tanto en las pruebas de tiempo de reacción simple como con interferencia, si bien el patrón de afectación en ambas tareas resultó diferente. En las pruebas de CRT, el rendimiento de los pacientes estuvo más probablemente afectado en aquellas tareas en las que los sujetos control fueron capaces de responder más rápidamente. En cambio, en las pruebas de SRT, los pacientes presentaron una ejecución claramente deficitaria, que no se relacionó con la rapidez de respuesta observada en la muestra control. Los autores sugieren que estos hallazgos podrían ser explicados por una limitación de recursos, que quedaría especialmente patente en aquellas tareas que, en condiciones normales, pueden realizarse con una mayor velocidad de respuesta.

Una importante dificultad a la hora de interpretar los resultados de estas investigaciones reside en que en la mayoría de los estudios no diferencian los componentes cognitivos y motores de la respuesta. El TR puede dividirse en dos subcomponentes: (1) tiempo de decisión (TD), que es el tiempo que transcurre entre la aparición del estímulo y el inicio del movimiento de respuesta; se considera que representa el componente cognitivo del tiempo de reacción; (2) tiempo motor (TM), que

contempla el tiempo del movimiento necesario para responder. Cuando se ha recurrido a instrumentos que permitan esta distinción los resultados tampoco son concluyentes. Goldman et al. (1998) utilizaron una prueba de SRT, encontrando un enlentecimiento en la respuesta motora, con una ejecución normal en el tiempo de decisión. Por el contrario, otras investigaciones han observado mayor lentitud en ambos subcomponentes del TR, independientemente del tipo de tarea utilizada (SRT, CRT, tarea de decisión léxica) (Evarts et al., 1981; Girotti et al., 1988; Spicer et al., 1994)

El Symbol Digit Modalities Test (SDMT; Smith, 1982) y el Digit Symbol (WAIS) son otros instrumentos que permiten obtener una medida de atención y velocidad de procesamiento. Los sujetos cuentan con una clave visual formada por nueve símbolos abstractos emparejados cada uno con un número. Dependiendo de la versión, la tarea consiste en escribir, lo más rápido posible, el número que se corresponde con el símbolo o viceversa. En la EP el rendimiento suele estar alterado en estas pruebas (Revonsuo et al., 1993; Goldman et al., 1998; Sánchez-Rodríguez, 2002; Dujardin et al., 2007)

En lo que respecta al funcionamiento atencional y la memoria de trabajo, los pacientes con EP acostumbran a presentar un rendimiento normal en tareas de tipo verbal, tales como el subtest de Dígitos de la WMS o WAIS (Hietanen y Teräväinen, 1986; Huber et al., 1986; Pillon et al., 1986; Levin et al., 1989; Sullivan et al., 1989; Dalrymple-Alford et al., 1994; Goldman et al., 1998; Nuhsman y Deuschl, 2002; Sánchez-Rodríguez, 2002; Witt et al., 2002; Uekermann et al., 2003; Gilbert et al., 2005; Dujardin et al., 2007; Galtier et al., 2009). Sin embargo, en tareas visoespaciales suelen mostrar una ejecución deficitaria. Este es el caso de los resultados obtenidos con tareas como el subtest de span visual de la WMS o el test de designación de bloques de Corsi. La mayoría de las investigaciones han encontrado que los EP rinden peor en este tipo de pruebas en comparación con los sujetos neurológicamente sanos (Fournet et al., 1996; Stoffers et al., 2003; Kemps et al., 2005; Galtier et al., 2009).

Siegert y colaboradores (2008) llevaron a cabo un meta-análisis que incluyó 56 trabajos. Distinguieron cuatro tipos de tareas de memoria de trabajo: verbales simples (Ej., dígitos directos); visuales simples (Ej., bloques de Corsi); verbales complejas (Ej., dígitos inversos) y visuales complejas (Ej., span visual inverso, test de memoria de

trabajo espacial del CANTAB). Aunque los pacientes presentan un rendimiento deficitario en los cuatro tipos de tareas de memoria de trabajo, muestran una menor afectación en las pruebas de span verbal simple, y un rendimiento más alterado en las tareas verbales complejas. Por el contrario, la ejecución en las pruebas visoespaciales afectaba tanto a las simples como a las complejas.

Estas diferencias de rendimiento entre las tareas de span verbal y visual, ha motivado el desarrollo de investigaciones en las que se ha analizado el estado de la memoria de trabajo mediante pruebas de mayor complejidad. Diferentes autores han encontrado que los pacientes muestran un rendimiento alterado tanto en la memoria de trabajo verbal y visoespacial, utilizando tareas con mayor demanda de recursos cognitivos (Ej., tareas concurrentes, procedimientos que exijan una mayor manipulación de la información, o la elaboración de una estrategia para su correcta resolución). Según los autores, estos resultados sugieren que las alteraciones en la memoria de trabajo, dependerían de la afectación del funcionamiento ejecutivo (Owen et al., 1993; Owen et al., 1997; Gilbert et al., 2005; Kemps et al., 2005). Fournet y cols., (1996), se plantearon si las alteraciones observadas con tareas concurrentes se explican por la afectación de los recursos ejecutivos, o bien, estaría relacionado con el tipo de tarea secundaria seleccionada. En este sentido, los déficits observados podrían guardar relación con la selección de procedimientos dependientes del funcionamiento motor (Ej. pruebas de tapping), alterado en la EP. Con el fin de analizar esta hipótesis, los autores evaluaron la memoria de trabajo mediante un paradigma de doble tarea, seleccionando una prueba concurrente con mínimas demandas motoras (contar en voz alta). En la condición simple, los pacientes rindieron peor que los controles en las pruebas de span visoespacial y verbal (span de palabras). Al introducir la tarea concurrente, se observó un descenso del rendimiento, si bien, dicho efecto fue similar en ambos grupos. Por lo tanto, según el grupo de Fournet, los pacientes pueden presentar alteraciones en la memoria de trabajo, que no se relacionan con una mayor afectación de los recursos ejecutivos.

Beato y colaboradores (2008) estudiaron el estado de la memoria de trabajo en la EP, basándose en el paradigma n-back. Diseñaron una serie de tareas con el fin de explorar dos dimensiones: el nivel de demanda dentro de la memoria de trabajo (1-back, 2-back, 3-back) y la naturaleza del estímulo que debe ser procesado (espacial, caras y

letras). Los pacientes presentaron un déficit en memoria de trabajo, en comparación con los controles, no relacionado con el nivel de demanda o la naturaleza de los estímulos.

El Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT; Gronwall, 1977) es otro instrumento frecuentemente utilizado para evaluar las funciones atencionales, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. La prueba consiste en la presentación aleatoria de números del 1 al 9, manteniendo constante el intervalo de tiempo inter-estímulo (entre 1,2 y 3 segundos, según la versión). La tarea del sujeto es sumar cada dígito que escucha con el inmediatamente anterior. A pesar de haber sido propuesto como un instrumento válido, el PASAT no ha sido utilizado frecuentemente en la EP. Los resultados encontrados hasta la fecha indican que los pacientes presentan un rendimiento deficitario, incluso en versiones con tiempo de presentación lento (Uc et al., 2006; Dujardin et al., 2007)

3.1.2. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas

Numerosas investigaciones han encontrado déficits en funciones visoespaciales y visoperceptivas en la EP, incluso en los estadios iniciales de la enfermedad (Boller et al., 1984; Hovestadt et al., 1987). Se han descrito déficits en la discriminación de líneas en el espacio, utilizando el Test del Juicio de Orientación de Líneas (Finton et al., 1998; Bruna et al., 2000; Alegret et al., 2001a; Sánchez Rodríguez, 2002; Uc et al., 2005; Galtier et al., 2009); en el reconocimiento de caras (Levin et al., 1989; Bruna et al., 2000; Sánchez Rodríguez, 2002); o en tareas de razonamiento visoespacial como las matrices progresivas de Raven (Pillon et al., 1986; Dubois et al., 1988; Huber et al., 1989; Pillon et al., 1989).

En cuanto a las funciones visoconstructivas, a pesar de la elevada variabilidad en cuanto a la forma de administración y puntuación del subtest de construcción de cubos (WAIS), los pacientes con EP acostumbran a mostrar un rendimiento deficitario en esta prueba (Hietanen et al., 1986; Girotti et al., 1988; Lichter et al., 1988; Huber et al., 1989; Goldman et al., 1998; Bruna et al., 2000; Nuhsman y Deuschl, 2002; Sánchez Rodríguez, 2002; Uc et al., 2005). De forma similar ocurre con la copia de la figura compleja de Rey (Sánchez Rodríguez, 2002; Uc et al., 2005). Señalar que en estas investigaciones no se ha controlado el componente motor que implican este tipo de tareas y/o el enlentecimiento característico de estos pacientes.

Las alteraciones observadas por pacientes, en tareas que exigen razonamiento visoespacial o la rotación de figuras tridimensionales, ha llevado a algunos autores a plantear que estos déficits podrían explicarse más por las elevadas demandas cognitivas, que por la afectación del funcionamiento visoespacial. Según este razonamiento, dichos déficits serían atribuibles a la alteración del funcionamiento ejecutivo (Waterfall y Crowe, 1995; Dubois y Pillon, 1997). Sin embargo, la presencia de déficits en tareas visoespaciales de tipo discriminativo/perceptivo descritos anteriormente, como la orientación de líneas en el espacio, no apoya esta propuesta.

3.1.3. Funciones ejecutivas

El término funciones ejecutivas engloba un complejo conjunto de procesos que ha sido definido de forma amplia y diversa. Lezak y cols. (2004) define las funciones ejecutivas como aquellas habilidades necesarias para responder de forma adaptativa a situaciones novedosas, distinguiendo cuatro componentes: (1) voluntad de acción, (2) planificación, (2) acción intencionada y (4) ejecución eficiente.

Uno de los instrumentos más utilizados para valorar las funciones ejecutivas es el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) que mide la habilidad para formar conceptos abstractos, generar estrategias y utilizar el feedback del entorno para mantener o cambiar el set mental en función del objetivo. El rendimiento en esta prueba se ha relacionado con el lóbulo frontal y, especialmente, con el cortex prefrontal dorsolateral (Stuss et al., 2000). Un gran número de investigaciones han encontrado que los pacientes con EP presentan un rendimiento deficitario, en comparación con los sujetos control (menos categorías, aumento de los errores) (Bowen et al., 1975; Matthews y Haaland 1979; Lees y Smith, 1983; Pillon et al., 1986; Dubois et al., 1988; Lichter et al., 1988; Stefanova et al., 2001; Nuhsman y Deuschl, 2002; Sánchez Rodríguez, 2002; Witt et al., 2002; Muslimovic et al., 2007) Sin embargo, algunos trabajos no apoyan estos hallazgos (Levin et al., 1989; Dalrymple-Alford et al., 1994; Sarazin et al., 2002).

Otro de los instrumentos frecuentemente utilizados para evaluar las funciones ejecutivas son las tareas de fluidez verbal ante consignas fonéticas y semánticas. Este tipo de pruebas se consideran una medida de flexibilidad cognitiva y de la capacidad

para acceder a la información almacenada. Recientemente se ha propuesto que la fluidez fonética cuenta con más validez y especificidad como medida de lesiones frontales, en comparación con el WCST (Henry y Crawford, 2004a).

Aunque en la bibliografía es habitual referirse a la tarea de fluidez fonética como frecuentemente alterada en el EP, son tantas las investigaciones en las que los pacientes con EP muestran un rendimiento deficitario (El-Awar et al., 1987; Gurd et al., 1989; Huber et al., 1989; Dalrymple-Alford et al., 1994; Bouquet et al., 2003; Uc et al., 2005; Mimura et al., 2006; Muslimovic et al., 2007) como los estudios en los que la ejecución es normal (Miller et al., 1985; Huber et al., 1986; Levin et al., 1989; Raskin et al., 1992; Rogers et al., 1998; Troyer et al., 1998; Stefanova et al., 2001; Sarazin et al., 2002; Brand et al., 2004; Schneider, 2007). Algo similar ocurre con las pruebas de fluidez semántica, encontrándose escaso consenso respecto a su rendimiento en la EP. Algunos trabajos han encontrado una ejecución alterada en este tipo de fluidez (Raskin et al., 1992; Stefanova et al., 2001; Bouquet et al., 2003; Muslimovic et al., 2007), si bien en otras investigaciones el rendimiento es normal (Gotham et al., 1988; Levin et al., 1989; Troyer et al., 1998; Mimura et al., 2006).

Henry y Crawford (2004b) estudiaron la fluidez verbal en la EP mediante un meta-análisis que incluyó 68 trabajos y un total de 4644 participantes, entre pacientes y controles. Encontraron que la EP se asocia con un déficit en fluidez verbal, con una mayor afectación de la fluidez semántica en comparación con la fonética. Las dificultades son mayores cuando se utilizan versiones de estas tareas en las que se alternan las consignas. El rendimiento en las tareas de fluidez no se explica por el nivel de inteligencia previo, ni la velocidad de procesamiento y tampoco es atribuible a un déficit del funcionamiento ejecutivo exclusivamente (según puntuaciones en el WCST). Según estos autores, los hallazgos encontrados, junto con la relación entre el rendimiento en fluidez verbal y el déficit en tareas de denominación, sugieren que la EP está asociada con un déficit en la recuperación de la información proveniente de la memoria semántica.

Por otra parte, algunos autores han señalado la posibilidad de optimizar la información suministrada por las pruebas de fluidez verbal, analizando no sólo la producción total, sino también las estrategias de producción utilizadas por el paciente.

Aunque la cantidad de palabras generadas ha demostrado ser sensible a la disfunción cerebral, la realización de un análisis cualitativo de la producción puede suministrar información relevante sobre qué componentes se han visto más afectados por el daño cerebral. Se ha observado que las palabras tienden a producirse de forma agrupada, dando lugar a la generación de conjuntos de palabras asociadas semánticamente (agrupaciones semánticas) o asociadas fonológicamente (agrupaciones fonéticas). Cuando una categoría está agotada, el rendimiento óptimo implicaría su abandono y el cambio a una nueva agrupación. En este sentido, el agrupamiento dependería del estado de la memoria semántica y se considera asociado al funcionamiento de los procesos mediados por el lóbulo temporal. Sin embargo, los cambios estarían relacionados con el desarrollo de una estrategia de búsqueda eficaz y de la capacidad para modificar la repuesta en curso, considerándose asociado al funcionamiento frontal (Troyer et al., 1997; Troyer, 2000).

Troyer y colaboradores (1998) encontraron que los EP sin demencia no se diferencian de los sujetos neurológicamente sanos en la producción total, en el tamaño de las agrupaciones, ni en el número de cambios de agrupación. Por su parte, Raskin y cols., (1992) observaron que los pacientes, en comparación con los sujetos neurológicamente sanos, produjeron un menor número de palabras y agrupaciones semánticas en la prueba de fluidez semántica. En cambio, no se encontraron diferencias en la prueba de fluidez fonética, en la producción total, ni en las estrategias utilizadas. Según el grupo de Raskin, estos resultados podrían explicarse por un déficit en el acceso al almacén de la memoria semántica.

Frente a las tareas clásicas de fluidez en las que se demanda la producción de sustantivos, se ha propuesto otro tipo de tarea en la que se solicita la generación de verbos. El origen de esta propuesta son los datos que sugieren una disociación entre la generación de nombres y acciones, con una especial vinculación de los verbos al córtex frontal. En este sentido, algunos estudios con pacientes han encontrado que las lesiones en el lóbulo frontal, se relacionan con una afectación selectiva en la generación de acciones (Damasio y Tranel, 1993; Daniele et al., 1994). Basándose en estos hallazgos, Piatt y colaboradores (1999a) estudiaron la validez de la fluidez de acciones como una medida del funcionamiento ejecutivo. Los resultados revelan una relación significativa entre este tipo de fluidez e instrumentos empleados para medir funciones frontales.

Además, la fluidez de acciones no guarda relación con los tests de memoria episódica y semántica.

Piatt y colaboradores (1999b) encuentran que los EP con demencia muestran un rendimiento deficitario en la fluidez de acciones. Sin embargo, los enfermos sin demencia no se diferencian de los sujetos neurológicamente sanos en esta prueba. Por otra parte, en un estudio longitudinal llevado a cabo por Signorini y Volpato (2006) se encuentra que los pacientes con EP, sin demencia, muestran un rendimiento deficitario en esta prueba, en comparación con los sujetos neurológicamente sanos.

Otra de las pruebas utilizadas para valorar la capacidad de flexibilidad cognitiva es el Trail Making Test, que consta de dos partes, A y B. En la parte A el sujeto debe dibujar líneas conectando consecutivamente una secuencia numérica, mientras que en la parte B debe conectar la misma secuencia numérica de forma alternativa con las letras del abecedario. Se ha encontrado que la parte B está fuertemente relacionada con otros test de funciones ejecutivas (p.ej. WCST) y con alteraciones del lóbulo frontal (Strauss et al., 2006). Los resultados mayoritarios indican que los pacientes con EP invierten más tiempo en la resolución de ambas partes de esta prueba, en comparación con los sujetos neurológicamente sanos (Matthews y Haaland 1979; Hietanen y Teräväinen, 1986; Goldman et al., 1998; Sánchez Rodríguez, 2002; Frias et al., 2007; Muslimovic et al., 2007; Akamatsu et al., 2008; Camicioli et al., 2008), aunque algunas investigaciones no observan alteraciones (Bouquet et al., 2003; Dujardin et al., 2007). La alteración de ambas tareas es de difícil interpretación, pues puede deberse a un problema motor o de velocidad de procesamiento. En esta línea, algunos autores han intentado controlar el efecto motor/enlentecimiento comparando el rendimiento en la Parte B, que exige la alternancia de dos secuencias, con el de la Parte A. en la que sólo se demanda el seguimiento de una secuencia (Stefanova et al., 2001; Uc et al., 2005). Los resultados obtenidos apoyan la afectación de la capacidad para alternar secuencias.

Los procesos inhibitorios han sido proporcionalmente menos estudiados en la EP y los hallazgos encontrados no son concluyentes. El test de Stroop es uno de los instrumentos más utilizados para valorar la capacidad de inhibición de respuestas (índice de interferencia). Algunas investigaciones indican que los EP son más sensibles a la interferencia (Hietanen y Teräväinen, 1986; Muslimovic et al., 2007; Hsieh et al.,

2008), mientras que otros autores encuentran un rendimiento normal (Dujardin et al., 2007; Frias et al., 2007).

Otros trabajos han empleado el test de Hayling (Burgess y Shallice, 1997) para estudiar los procesos inhibitorios. Esta prueba consta de dos partes en las que se examina la producción verbal y la capacidad de inhibición. Los sujetos deben completar una serie de frases en las que la última palabra ha sido omitida. En la primera parte de la prueba pueden utilizar cualquier palabra que sea apropiada para completar la frase (Parte A/ producción verbal). En cambio, en la segunda parte deben decir una palabra que no tenga sentido en el contexto de la frase (Parte B/ capacidad de inhibición). En los trabajos llevados a cabo por el grupo de Rochester y cols. (2004, 2005), los resultados muestran que los pacientes rinden de forma deficitaria en esta prueba. Debe tenerse en cuenta que, aunque dichos hallazgos son interpretados como una alteración ejecutiva, estos trabajos recurren a una única puntuación del test de Hayling, no aportando datos sobre la ejecución en ambas partes de la prueba. Por su parte, Bouquet y cols. (2003), también observaron diferencias entre pacientes y controles, que se mantuvieron una vez se eliminó el componente de velocidad de producción verbal (Parte B-Parte A). Sin embargo, Uekermann y col. (2003) observaron que la ejecución de los pacientes fue normal en ambas partes del test de Hayling.

3.1.4. Aprendizaje y memoria

La mayoría de los autores consideran que, en la EP, las alteraciones en las funciones mnésicas se caracterizan por un déficit en la adquisición y recuerdo espontáneo tras demora, mostrando un rendimiento normal en las tareas de recuerdo guiado. Este patrón sugiere que la afectación de la memoria declarativa es secundaria a un déficit en la recuperación espontánea de la información (Pillon et al., 1993; Tröster y Fields, 1995; Caballol et al., 2007; Demakis, 2007; Weintraub et al., 2008). Sin embargo, analizando de forma pormenorizada diferentes investigaciones, encontramos que este patrón de afectación de la memoria no se ve siempre confirmado.

La memoria declarativa de material verbal ha sido frecuentemente estudiada mediante tareas de aprendizaje asociativo y aprendizaje de relatos. Numerosas investigaciones han encontrado que los pacientes acostumbran a mostrar un rendimiento deficitario en el test de Pares Verbales Asociados y Memoria de Textos de la WMS

(Hietanen y Teräväinen, 1986; Huber et al., 1986; Pillon et al., 1986; El-Awar et al., 1987; Huber et al., 1989; Levin et al., 1989; Revonsuo et al., 1993). En función de estos resultados y considerando las características del material empleado en estas tareas, los autores concluyen que los pacientes con EP presentan déficits en la generación espontánea de estrategias eficientes de codificación y recuperación de la información. Sin embargo, otras investigaciones no apoyan estos hallazgos (Sullivan et al., 1989; Goldman et al., 1998; Stefanova et al., 2001). En la memoria de textos, cuando se han incluido ensayos de reconocimiento, algunos autores encuentran una ejecución normal (El-Awar et al., 1987), mientras que en otros casos el rendimiento de los EP resulta deficitario (Levin et al., 1989)

La memoria verbal también ha sido estudiada con tareas que, mediante la repetición sucesiva de listas de palabras, valoran la capacidad de aprendizaje del sujeto. Este es el caso del Auditory Verbal Learning Test (AVLT; Rey, 1964) y el California Verbal Learning Test (CVLT; Delis et al., 1987). En la EP se ha informado de alteraciones en la capacidad de aprendizaje y el recuerdo espontáneo tras demora, no encontrando déficit en el reconocimiento (Stefanova et al., 2001; Uc et al., 2005; Muslimovic et al., 2007). Sin embargo, este patrón de resultados no siempre se ha visto confirmado. En este sentido, algunos autores no han obtenido evidencias de afectación en la capacidad de aprendizaje y/o recuerdo demorado (Yamadori et al., 1996; Vakil y Herishanu-Naaman, 1998; Ivory, et al., 1999; Sommer et al., 1999; Sarazin et al., 2002). Además, otros trabajos han observado alteraciones en tareas de reconocimiento o recuerdo guiado (Sommer et al., 1999; Kelly et al., 2004; Higginson et al., 2005; Vingerhoets et al., 2005). Whittington y colaboradores (2000) realizaron un meta-análisis sobre la memoria por reconocimiento. Estos autores concluyeron que los déficits en las tareas de reconocimiento no se producen únicamente en los pacientes con demencia. Estos resultados sugieren que la alteración de la memoria verbal en la EP no se limita exclusivamente a un déficit de recuperación de la información.

En cuanto a la memoria declarativa visual, ésta ha sido comparativamente menos estudiada que la verbal, obteniéndose resultados diversos. La mayoría de los trabajos ha recurrido a pruebas de memoria inmediata como el test de retención visual (TRV). Otros instrumentos utilizados son la tarea de pares visuales asociados, el test de memoria de caras y el test de reproducción visual de la WMS; y el test de la figura compleja (CFT;

Rey, 1941). En cuanto al TRV, los resultados muestran una ejecución alterada en esta prueba (Levin et al., 1989; Revonsuo et al., 1993; Sanchez et al., 1995; Sánchez Rodríguez, 2002; Uc et al., 2005), aunque no en todos los casos (Uekermann et al., 2003). Por otra parte, diferentes investigaciones han encontrado diferencias entre pacientes y controles en el recuerdo inmediato y a largo plazo del test de pares visuales asociados (Stefanova et al., 2001) y el test de memoria de caras (Muslimovic et al., 2007). Asimismo, algunos autores han obtenido diferencias en la puntuación total del test de reproducción visual de la WMS (Hietanen y Teräväinen, 1986). Sin embargo, otros trabajos han observado un rendimiento normal en estas pruebas (Sullivan et al., 1989; Vakil y Herishanu-Naaman, 1998). Utilizando el CFT, algunos autores encuentran un rendimiento alterado en los ensayos de recuerdo inmediato y tras demora (Stefanova et al., 2001; Sánchez Rodríguez, 2002; Uc et al., 2005). Los estudios en los que se utilizan tareas de reconocimiento son casi inexistentes, exceptuando el realizado por Flowers y cols., (1984) en el que se observa que los pacientes rinden normalmente en diferentes tareas de recuerdo inmediato y a largo plazo.

Por otro lado, dentro de la memoria visual, no hay prácticamente datos sobre la capacidad de aprendizaje visoespacial. Una excepción la constituye la serie de trabajos realizados por el grupo de Pillon sobre el aprendizaje de localizaciones espaciales. Estos autores observaron alteraciones en el rendimiento de los pacientes con EP en una tarea que implicaba asociar dibujos de objetos familiares con su ubicación en el espacio sobre una matriz. Sin embargo, estas alteraciones no eran debidas a un déficit específico en aprendizaje espacial, sino a un déficit en aprendizaje asociativo que afectaba tanto al aprendizaje de la localización espacial como al aprendizaje verbal (Pillon et al., 1996; Pillon et al., 1998).

Recientemente, nuestro grupo ha estudiado la capacidad de aprendizaje visoespacial mediante una adaptación del 7/24 Spatial Recall Test (Barbizet y Cany 1968; Rao et al., 1984). Esta tarea exige la memorización de una serie localizaciones espaciales (círculos negros) dentro de una matriz de 6x4 casillas. Los pacientes mostraron un rendimiento deficitario a lo largo de los ensayos de aprendizaje de la prueba, no objetivándose diferencias en el recuerdo a largo plazo (Galtier et al., 2009).

En lo que respecta al aprendizaje procedimental, el test de tiempo de reacción serial (SRT; Nissen y Bullemer, 1987) es una de las tareas experimentales más utilizadas en la EP. En esta prueba el sujeto debe presionar la tecla que se corresponde con un estímulo que aparece en la pantalla de un ordenador, cuya localización puede variar entre distintas posibilidades. Los estímulos aparecen en una secuencia específica que se repite continuamente y se espera que a lo largo de los sucesivos ensayos el tiempo de respuesta del sujeto sea menor (aprendizaje del procedimiento). Si, por el contrario, la secuencia es interrumpida y los estímulos son presentados de forma aleatoria, es esperable que se produzca un aumento significativo en el tiempo de reacción. Numerosas investigaciones indican que los EP presentan un rendimiento deficitario en esta prueba (Ferraro et al., 1993; Westwater et al., 1998; Sommer et al., 1999; Helmuth et al., 2000; Werheid et al., 2003a; Werheid et al., 2003b; Siegert et al., 2006; Gawrys et al., 2008), si bien, en alguna ocasión estos hallazgos no se han visto confirmados (Smith et al., 2001). Recientemente, otros autores han considerado la posibilidad de que el estado del aprendizaje procedimental en la EP, medido mediante el test del tiempo de reacción serial, dependa del estado cognitivo general de los sujetos. En este sentido encontraron que son los pacientes más deteriorados cognitivamente los que rinden peor en comparación con los controles (Deroost et al., 2006; Vandenbossche et al., 2009)

El rotor de persecución (RP) o la lectura en espejo (LE) son otros procedimientos válidos para estudiar el aprendizaje procedimental. En el test de RP el sujeto debe mantener contacto entre la varilla que sujeta con la mano dominante y una pequeña diana que gira en sentido circular a una velocidad pre-establecida. Por otra parte, la prueba de LE consiste en la lectura de palabras invertidas. Este tipo de tareas han sido proporcionalmente menos empleadas en el campo de la EP. Algunos trabajos encuentran que los pacientes rinden normalmente en la LE (Harrington et al., 1990; Koenig et al., 1999; Gawrys et al., 2008), mientras que otros muestran una ejecución deficitaria (Yamadori et al., 1996; Sarazin et al., 2002). Koenig y cols., (1999) encontraron que los EP presentan un rendimiento normal en la prueba de LE y, en cambio, su ejecución está alterada en un test de lectura invertida en el que la palabra debe leerse de derecha a izquierda pero las letras mantienen la orientación normal (Ej., aigolocisp). En lo que respecta a la prueba del RP, estudios como los de Haaland et al. (1997) y Harrington et al. (1990) encuentran una ejecución alterada en estos pacientes,

mientras que otras investigaciones no apoyan estos hallazgos (Heindel et al., 1989; Soliveri et al., 1997; Sarazin et al., 2002)

La torre de Hanoi (TH) o la torre de Toronto (TT) son instrumentos ampliamente utilizados en el estudio de la memoria procedimental. En ambos casos se utilizan tres clavijas dispuestas verticalmente y una serie de fichas insertadas en una de ellas. En las dos tareas el objetivo es similar: el sujeto debe desplazar las fichas de una clavija a otra en el menor número de movimientos posibles debiendo cogerlas de una en una. La diferencia estriba en que, en el caso de la TH, las fichas son de distinto tamaño y las reglas determinan que una ficha más grande nunca puede ser colocada encima de una de menor tamaño. En cuanto a la TT, todas las fichas son de las mismas dimensiones, diferenciándose en su color. En esta ocasión las normas indican que una ficha oscura no puede ser colocada encima de una de tono más claro.

Estas pruebas han sido poco empleadas para el estudio de la EP. Entre las investigaciones que han recurrido a la TH están los trabajos de Vakil y colaboradores (1998, 2004) y Schneider (2007). El procedimiento utilizado por el grupo de Vakil incluyó tres series con tres ensayos cada una: aprendizaje inicial, transcurridos 30 minutos y pasada una semana. Por su parte, Schneider optó por una serie de 9 ensayos de aprendizaje de dificultad creciente (3 de nivel fácil, 3 de nivel medio y 3 difíciles). Ambos autores encontraron diferencias entre pacientes y controles tanto en el número de movimientos necesarios para resolver la prueba, como en el tiempo invertido. En lo que respecta a la TT, el grupo de Saint Cyr recurrió a esta prueba para estudiar la memoria procedimental en la EP. Incluyó diez ensayos de aprendizaje con cuatro fichas y encontró que los pacientes presentaron un rendimiento deficitario en comparación con el grupo control (Saint Cyr et al., 1988). Sin embargo, otros autores no han confirmado estos hallazgos en trabajos posteriores (Allain et al., 1995).

3.1.5. Funciones lingüísticas

Tradicionalmente se ha considerado que las alteraciones en la esfera del lenguaje presentes en la EP son producto de los déficits motores. Los déficits en la producción del habla están presentes en esta patología y se han relacionado con alteraciones de la respiración, fonación, musculatura facial, reflejos, articulación, prosodia expresiva, etc. (Critchley, 1981; Lloyd, 1999; Ho et al. 2002). Sin embargo, además de los déficits

descritos, son frecuentes otras alteraciones relacionadas con la producción y comprensión del lenguaje.

En lo que se refiere a la producción del lenguaje, diferentes investigaciones han encontrado que los pacientes con EP producen una menor proporción de frases, siendo menos complejas gramaticalmente (Cummings et al., 1988; Illes et al., 1988; Murray, 2000). En cuanto a las tareas de denominación, los resultados obtenidos mediante instrumentos estandarizados como el test de denominación de Boston (BNT; Kaplan et al., 1983) no son concluyentes. Algunos autores encuentran un rendimiento deficitario en este tipo de pruebas (Huber et al., 1989; Goldman et al., 1998), mientras que en otras investigaciones la ejecución es normal (El-Awar et al., 1987; Levin et al., 1989; Skeel et al., 2001). Troster et al., (1995a) observó que únicamente los pacientes con depresión mostraron un rendimiento deficitario en denominación. Basándose en los datos que sugieren que hay una disociación entre la generación de nombres y acciones, con una especial vinculación de las acciones con el córtex frontal, investigaciones recientes han analizado las posibles diferencias en denominación de acciones y objetos en esta patología. Los resultados mostraron que los pacientes rinden de forma deficitaria en ambas tareas de denominación, pero, a diferencia de la muestra control, los EP presentaron un peor rendimiento en la denominación de acciones, en comparación con la de objetos (Bertella et al., 2002; Cotelli et al., 2007; Rodríguez-Ferreiro et al., 2009). Sin embargo, no se han encontrado diferencias entre la denominación de acciones manipulables (implican movimientos finos con las manos) y no manipulables (Cotelli et al., 2007).

Por otra parte, Ullman y colaboradores (1997) estudiaron el acceso al léxico y el uso de reglas gramaticales en una muestra de pacientes de lengua inglesa. Para ello utilizaron una prueba de generación de verbos regulares e irregulares en tiempo pasado. Los pacientes con EP cometieron más errores en la generación de los verbos regulares, en comparación con los irregulares, lo que se explicaría por un déficit en el uso de las reglas gramaticales. Sin embargo, investigaciones posteriores realizadas, tanto en población inglesa como en otros idiomas, no han podido reproducir estos hallazgos (Longworth et al., 2005; Terzi et al., 2005 Colman et al., 2009).

Otros autores han estudiado la producción verbal mediante pruebas de generación de palabras por asociación semántica. Péran et al., (2003) estudiaron la generación de sustantivos y verbos mediante cuatro tareas: sustantivo-sustantivo, sustantivo-verbo, verbo-sustantivo, verbo-verbo. Los pacientes mostraron un rendimiento deficitario en las dos tareas de generación de verbos, tanto a partir de un sustantivo como de otro verbo. Posteriormente, Crescentini y cols., (2008), utilizando las modalidades de sustantivo-sustantivo y sustantivo-acción, observaron que pacientes y controles no se diferenciaron en la prueba de generación de sustantivos. Sin embargo el grupo de EP, mostró un rendimiento deficitario en la tarea de generación de acciones. Además, la ejecución fue inferior en los casos en que la asociación estímulo-respuesta era débil, en comparación con las condiciones con fuerte asociación. En ambas investigaciones los pacientes cometieron un mayor número de errores gramaticales (Ej. decir un sustantivo en lugar de una acción).

Como ya hemos mencionado, la EP se asocia con alteraciones que pueden producir déficits en la prosodia expresiva. Considerando este hecho, algunos autores se han preguntado si estos cambios en la entonación del habla se explican por las alteraciones motoras, o bien deberían ser consideradas como un déficit cognitivo. Si estos déficits guardaran relación con la alteración cognitiva, cabría esperar una afectación de la prosodia, no solamente a nivel de producción, sino también en lo que respecta a la recepción de la misma. Algunos autores han encontrado que los pacientes muestran déficits en la identificación de la prosodia cuando se recurre que frases que varían a nivel sintáctico (Ej. imperativo, interrogativo) y afectivo (Ej. enfadado, triste, contento) (Pell, 1996; Lloyd, 1999). Sin embargo, otros trabajos no han encontrado diferencias entre pacientes y controles (Darkins et al., 1988; Caekebeke et al., 1991)

En cuanto a la comprensión del lenguaje en la EP, cabe destacar la línea de investigación desarrollada por el grupo de Grossman. A lo largo de diferentes publicaciones han encontrado los siguientes resultados: (1) Los pacientes presentaron un rendimiento normal en frases de estructura simple y una ejecución deficitaria en oraciones complejas, con mayor dificultad en aquellas con cláusula subordinada central; (2) Presentan más dificultades en el análisis de oraciones con cláusula subordinada, cuando la información semántica no favorece su comprensión (sin limitación semántica); (3) Aquellos pacientes que presentan un rendimiento alterado en las

oraciones complejas, son más sensibles a la ejecución de una tarea concurrente; (4) Los que presentan dificultades en las frases de mayor complejidad (con cláusula relativa de objeto), presentan mayor lentitud en el acceso al léxico mediante tareas de priming semántico; (5) En tareas de emparejamiento oración-dibujo, los pacientes presentan dificultades en la comprensión de cuantificadores de masa o cantidad; (6) Los pacientes muestran un rendimiento deficitario a la hora de identificar errores fonéticos en morfemas gramaticales (pronombres). Estas palabras juegan un papel crucial en la comprensión de la oración, dado que marcan la cláusula subordinada.

En función de estos resultados el grupo de Grossman plantea que el déficit en comprensión de oraciones en la EP tiene una naturaleza multifactorial, con un papel relevante de la limitación de los recursos cognitivos. Los recursos que considera más relevantes a la hora de explicar el déficit en comprensión son la memoria de trabajo, la atención y la velocidad de procesamiento, siendo estos últimos los que se ven apoyados por sus propios resultados. (Grossman, 1999; Grossman et al., 1992, 1993, 2000, 2002; Lee et al., 2003).

Los hallazgos del grupo de Grossman se han visto confirmados por otros trabajos. Por un lado, diferentes investigaciones también han encontrado que los pacientes presentan más dificultades en la comprensión de oraciones con cláusula subordinada en comparación con las frases simples (Hochstadt et al., 2006) y en la comprensión de oraciones complejas sin limitación semántica (Natsopoulos et al., 1993). Por otro lado, la naturaleza multifactorial de los déficits de comprensión se ve apoyada por el hecho de que la comprensión de este tipo de frases esté relacionada con el estado de la memoria de trabajo de los pacientes (Hochstadt et al., 2006) o con sus capacidades de acceso al léxico (Angwin et al., 2005, 2007)

El estudio realizado por Skeel y cols., 2001, por su parte, no confirma los resultados obtenidos por el grupo de Grossman, al encontrar que los déficits en la comprensión de oraciones no se limitan a aquellas de mayor complejidad (con cláusula subordinada), sino que están presentes también en las oraciones simples. Las alteraciones en comprensión también serían independientes del nivel de complejidad semántica. Además, observaron que el rendimiento en comprensión de oraciones se relacionó con la memoria de trabajo, si bien, pacientes y controles no se diferenciaron

en esta función. Considerando este resultado, los autores sugieren que, aunque la memoria de trabajo se asocie con la comprensión de oraciones, no debe ser tomada como una variable que explique los déficits encontrados en los pacientes con EP.

Por otra parte, los resultados de Natsopoulos et al., (1991a) apoyan parcialmente los hallazgos de Grossman y colaboradores, al encontrar diferencias entre pacientes y controles en la comprensión de diferentes tipos de oraciones con cláusula de relativo y sin limitación semántica. Sin embargo, estos autores no aportaron datos sobre el rendimiento en oraciones simples. El análisis de las estrategias empleadas en la comprensión de estas oraciones muestra que los pacientes recurren a estrategias de procesamiento heurístico, con el objetivo de simplificar el análisis sintáctico durante el proceso de comprensión. Estas estrategias son similares a las empleadas por pacientes afásicos.

Otras investigaciones han estudiado aspectos distintos de la comprensión del lenguaje. Algunos autores han recurrido a tareas de razonamiento inductivo (Ej. Interpretación del lenguaje metafórico) y deductivo (Ej. Interpretación de silogismos), encontrando que los pacientes rindieron peor en ambos tipos de pruebas (Natsopoulos et al., 1997). Recientemente, Monetta y Pell, 2007 encontraron que los pacientes con alteración de la memoria de trabajo, además de las alteraciones en la comprensión del lenguaje metafórico, también mostraron déficits en la comprensión de oraciones literales.

Por su parte, Natsopoulos y colaboradores (1991b) estudiaron la comprensión de los términos relacionales “antes” y “después”. Encontraron que los pacientes mostraron dificultades en la comprensión de oraciones que incluían estos términos, especialmente cuando el orden de mención de los acontecimientos era inverso al orden en que estos ocurrieron (Ej. La chica comió después de cambiarse). Aunque el rendimiento resultó deficitario para ambos términos relacionales, las mayores dificultades se produjeron en las oraciones con la expresión “después”. Kemmerer (1999) recurrió a oraciones de elevación de sujeto (del inglés *Raising-to-Subject*) para estudiar la comprensión. En este tipo de frases el agente de la oración sufre un desplazamiento de la oración subordinada a la principal (Ej. A Bill le parece que Susan es alta). Los pacientes mostraron un

rendimiento deficitario cuando estas oraciones fueron presentadas en orden no canónico (Ej. Susan le parece a Bill que es alta).

3.2. CONCLUSIONES DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO

En las descripciones del estado cognitivo de los pacientes con EP es frecuente encontrar una caracterización en términos de (1) déficits en funciones atencionales, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento; (2) afectación del aprendizaje y la memoria, caracterizado por un déficit de recuperación espontánea y por la dificultad para el aprendizaje de nuevos procedimientos; (3) alteración de funciones visoespaciales; (4) afectación de las funciones ejecutivas (formación de conceptos, generación de estrategias, flexibilidad mental); y (4) déficits en funciones lingüísticas, especialmente en el componente de producción (Brown y Marsden 1990; Dubois et al., 1991; Taylor y Saint-Cyr, 1995; Dubois y Pillon, 1997; Caballol et al., 2007; Demakis, 2007; Weintraub et al., 2008). Sin embargo, tal y como hemos visto en los apartados anteriores, la revisión realizada de las investigaciones publicadas durante los últimos 35 años, pone de manifiesto que los hallazgos obtenidos hasta la fecha resultan enormemente heterogéneos. Este hecho es especialmente llamativo en el caso de las funciones mnésicas, funciones ejecutivas y funciones lingüísticas, al existir un gran número de resultados contradictorios.

Los hallazgos sobre el estado de la memoria declarativa en la EP, sugieren que los déficits no se limitan a las estrategias de aprendizaje y/o evocación espontánea de nueva información. Además, la memoria visual y, especialmente la capacidad de aprendizaje visoespacial, han sido escasamente estudiadas, en comparación con la memoria verbal. En cuanto al aprendizaje procedimental, éste parece estar consistentemente alterado si es valorado mediante pruebas de tiempo de reacción serial. Sin embargo, los hallazgos obtenidos con otros procedimientos de examen resultan escasos y/o contradictorios. Por otra parte, las funciones ejecutivas suelen estar alteradas cuando son valoradas mediante el WCST, si bien, ninguna de las restantes pruebas utilizadas para medir estas funciones aporta datos concluyentes. Esto resulta especialmente relevante en el caso de las pruebas de fluidez verbal ante consignas, ya que, a pesar de encontrarse entre los instrumentos más fuertemente vinculados con la actividad prefrontal, los hallazgos en la EP son contradictorios. Finalmente, las

funciones lingüísticas han sido comparativamente menos estudiadas, obteniéndose resultados diversos. Los pacientes parecen presentar déficits en la producción verbal, aunque algunos resultados son contradictorios y dependen del procedimiento utilizado (producción espontánea, denominación, generación de palabras por asociación, etc). En cuanto a la comprensión del lenguaje, aunque algunos autores consideran que los pacientes únicamente presentan dificultades con material de elevada complejidad, otras investigaciones encuentran que las alteraciones de comprensión están presentes en la EP, incluso cuando se recurre a material simple.

Por otra parte, existe un mayor consenso respecto al estado de otras funciones cognitivas. En este sentido, los resultados parecen ser consistentes en cuanto a la alteración de las funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas en la EP. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no se ha recurrido a procedimientos de valoración que permitan disociar el componente motor del cognitivo, lo que es especialmente relevante en el caso de las funciones visoconstructivas. Además, existe relativo acuerdo respecto a que la EP se asocia con la presencia de un enlentecimiento generalizado, si bien, los resultados obtenidos en relación con la implicación del componente cognitivo *versus* motor no son concluyentes. En lo que respecta a la memoria de trabajo, los hallazgos parecen sugerir un perfil de afectación asimétrico, con un peor rendimiento en tareas de memoria de trabajo espacial. Sin embargo, al recurrir a tareas más complejas, o a procedimientos de valoración con mayor demanda de los recursos cognitivos, los resultados no resultan definitivos.

3.3. RELACIÓN ENTRE RENDIMIENTO COGNITIVO Y VARIABLES CLÍNICAS.

3.3.1. Rendimiento cognitivo y gravedad de la enfermedad

Tal y como hemos visto en el apartado anterior, los resultados obtenidos sobre el rendimiento cognitivo en la EP son a menudo contradictorios y no permiten establecer conclusiones definitivas. Esto no es de extrañar si tenemos en cuenta que, a pesar de que la EP es una enfermedad neurodegenerativa, en la mayoría de las investigaciones sobre el estado cognitivo la progresión neurológica no se ha tenido en consideración, o bien se ha abordado de forma secundaria. En la mayoría de los trabajos se ha recurrido a grupos

de pacientes heterogéneos, incluyendo sujetos con sintomatología unilateral (estadio I de Hoehn y Yahr), junto con otros con afectación bilateral moderada (estadio III), o incluso con incapacidad grave (estadio IV). Además, en los pocos trabajos que se ha estudiado la relación entre el rendimiento cognitivo y el grado de afectación neurológica, normalmente se ha recurrido a procedimientos de análisis correlacional, siendo escasas las investigaciones en las que se ha comparado la ejecución entre los distintos estadios de la patología.

Algunas investigaciones que han recurrido a procedimientos de análisis correlacional, han encontrado una relación positiva entre la gravedad de la enfermedad, según distintos indicadores (Hoehn y Yahr o UPDRS-examen motor) y la presencia de déficits en funciones visoespaciales y funciones visoconstructivas (Bruna et al., 2000; Alegret et al., 2001a); velocidad de procesamiento (Deroost et al., 2006); aprendizaje procedimental (Muslimovic et al., 2007) y funciones ejecutivas (Alevriadou et al., 1999; Pereira et al., 2009b). Además, la gravedad de la enfermedad se ha asociado con el efecto de interferencia producido por la realización de tareas concurrentes junto a pruebas de memoria de trabajo espacial (Kemps et al., 2005) (tabla 8).

Sin embargo, otros autores no han hallado relación entre el grado de afectación de la enfermedad y los déficits señalados en velocidad de procesamiento (Morris et al., 1988); funciones visoespaciales (Crucian et al., 2000) o aprendizaje procedimental (Vakil y Herishanu-Naaman, 1998; Sommer et al., 1999). Tampoco se ha observado dicha relación en tareas de memoria o aprendizaje declarativo (span verbal, aprendizaje de listas de palabras, aprendizaje asociativo visual) (Dalrymple-Alford et al., 1994; Pillon et al., 1996; Vakil y Herishanu-Naaman, 1998); ni en diversas tareas lingüísticas tales como la comprensión de oraciones con distintos niveles de complejidad sintáctica y semántica; generación de acciones y sustantivos (Grossman et al., 1992; Péran et al., 2003; Crescentini et al., 2008; Colman et al., 2009) (tabla 8).

Tabla 8: Estudios correlacionales entre gravedad de la enfermedad y rendimiento cognitivo

Autores	Año	N (H&Y)	Resultados
Morris et al.	1988	18 GC 12 EP (I-III)	-No relación entre H&Y y Velocidad de procesamiento
Grossman et al.	1992	12 GC 20 EP (I-III)	-No relación entre H&Y y comprensión de oraciones
Dalrymple Alford et al.	1994	8 GC 8 EP (I-III)	-No relación entre H&Y y span verbal
Pillon et al.	1996	14 GC 20 EP (I-III)	-No relación entre H&Y y recuerdo espontáneo, verbal y visual
Vakil y Herisharu-Naaman	1998	14 GC 30 EP (I-III)	-No relación de H&Y con aprendizaje y recuerdo, verbal y visual, ni con aprendizaje procedimental
Alevriadou et al.	1999	37 GC 37 EP (I-IV)	Relación negativa entre UPDRS-EM y funciones ejecutivas (WCST)
Sommer et al.	1999	15 GC 11 EP (¿?)	-No relación entre UPDRS-EM y aprendizaje procedimental
Bruna et al.	2000	42 GC 96 EP (I-V)	-Relación negativa de H&Y con funciones visoespaciales y visoconstructivas -No relación con funciones visoperceptivas
Crucian et al.	2000	20 GC 24 EP (¿?)	-No relación entre UPDRS-EM y funciones visoespaciales
Alegret et al.	2001a	76 GC 76 EP (I-V)	-Relación negativa de H&Y con funciones visoespaciales
Péran et al.	2003	34 GC 34 EP (¿?)	-No relación de UPDRS-EM con generación de acciones
Kemps et al.	2005	15 GC 15 EP (I-III)	-Relación positiva entre H&Y e interferencia de tarea concurrente en memoria de trabajo espacial
Deroost et al.	2006	16 GC 16 EP (III)	-Relación negativa de UPDRS-EM con velocidad de procesamiento
Muslimovic et al.	2007	44 GC 95 EP (I-III)	-Relación negativa de H&Y con aprendizaje procedimental
Crescentini et al.	2008	20 GC 20 EP (I-III)	-No relación de UPDRS-EM con generación de sustantivos y acciones
Colman et al.	2009	28 GC 28 EP (I-III)	-No relación de H&Y con generación de acciones
Pereira et al.	2009b	Sin GC 32 EP (I-IV)	-Relación entre H&Y y funciones ejecutivas (fluidez fonética y semántica)

Nota: H&Y, estadios de Hoehn y Yahr. ¿?, no se detalla el grado de afectación neurológica

Algunas investigaciones han comparado el rendimiento de sujetos neurológicamente sanos, con grupos de pacientes en fase temprana (estadio I-II) y en estadio avanzado (estadio III-IV). Uno de los primeros trabajos que estudió el rendimiento cognitivo en diferentes estadios de la EP, fue el desarrollado por Huber y cols. (1989). Encontraron que únicamente los pacientes en fase avanzada mostraron un rendimiento deficitario en funciones visoespaciales, funciones visoconstructivas, memoria remota, funciones ejecutivas y denominación. Al evaluar la memoria verbal

asociativa, los resultados mostraron que ambos grupos de pacientes rindieron de forma deficitaria, siendo la ejecución de los pacientes con mayor afectación neurológica peor, en comparación con el grupo en fase temprana. Pacientes y sujetos neurológicamente sanos no se diferenciaron en el span verbal, ni la comprensión del lenguaje. Los resultados de la investigación del grupo de Huber, constituyen una de las primeras evidencias claras de que el deterioro en el EP no es homogéneo, sino que está vinculado a la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, una importante limitación observada en esta investigación es que los grupos no fueron equiparados en cuanto al estado cognitivo general (tabla 9).

Posteriormente, Lieberman y cols., (1992) observaron que el estadio clínico en el que se encuentre el paciente puede ser también relevante para el estado de la afectación lingüística. Concretamente, en un estudio sin grupo control, observaron que los pacientes con afectación moderada (estadio III) mostraron una peor ejecución en la comprensión de oraciones con diferente nivel de complejidad (Ej. presente progresivo, cláusula de relativo final).

Owen y cols. (1992) compararon la ejecución en diversas tareas de memoria visual y en una prueba ejecutiva en tres grupos de pacientes: EP recién diagnosticados y sin tratamiento farmacológico (con distinto grado de afectación), EP leve (estadio I-II) y EP avanzado (estadio III-IV). La ejecución del grupo recién diagnosticado y sin tratamiento no se diferenció de la de los sujetos neurológicamente sanos. Tanto los pacientes en estadio leve como los que estaban en fase avanzada rindieron peor que los controles en una compleja prueba de memoria de trabajo espacial. Sin embargo, únicamente el grupo avanzado mostró déficits en el span visual y en la capacidad de planificación y resolución de problemas (torre de Londres). En ningún caso, se encontraron alteraciones en memoria visual por reconocimiento. Trabajos posteriores han confirmado la presencia de déficits en memoria de trabajo espacial en tareas complejas en el grupo de EP leve, así como la ausencia de alteraciones en los pacientes recién diagnosticados. Sin embargo, los resultados mostraron que los pacientes en fase avanzada también pueden presentar déficits en otras modalidades de memoria de trabajo (visual y verbal), en la memoria espacial por reconocimiento y en el aprendizaje visual asociativo (Owen et al., 1993; 1997) (tabla 9).

Tabla 9: Estudios que han analizado el rendimiento cognitivo en diferentes estadios de la EP

Autores	Año	N (H&Y)	Resultados
Huber et al.	1989	50 GC 42 EP (I-II) 38 EP (III-IV)	EP (III-IV) < GC/ EP (I-II) = GC: -Funciones visoespaciales y visoconstructivas -Memoria remota -Funciones ejecutivas -Denominación EP (III-IV) < EP (I-II) < GC: -Estado cognitivo general -Memoria verbal asociativa EP = GC: -Span verbal, Comprensión
Lieberman et al.	1992	20 EP (I-II) 20 EP (III)	EP (III-IV) < EP (I-II): Comprensión de oraciones
Owen et al.	1992	44 GC 15 EP (sin trat.) 15 EP (I-II) 14 EP (III-IV)	EP (III-IV) < GC/ EP (I-II) = GC: -Span visual -Planificación y resolución de problemas EP (III-IV) = EP (I-II) < GC: -Memoria de trabajo espacial EP = GC: -Memoria visual por reconocimiento EP (sin trat.) = GC: en todas las pruebas
Owen et al.	1993	42 GC 18 EP (sin trat.) 11 EP (I-II) 13 EP (III-IV)	EP (III-IV) < GC/ EP (I-II) = GC: -Memoria espacial por reconocimiento -Aprendizaje visual asociativo EP (III-IV) = EP (I-II) < GC: -Memoria de trabajo espacial: EP (sin trat.) = GC: en todas las pruebas
Owen et al.	1997	21 GC 7 EP (sin trat.) 7 EP (I-II) 7 EP (III-IV)	EP (III-IV) < GC/ EP (I-II) = GC: -Span visual y verbal EP (III-IV) = EP (I-II) < GC: -Memoria de trabajo espacial EP (sin trat.) = GC: en todas las pruebas
Pillon et al.	1998	14 GC 12 EP (I-II sin trat) 16 EP (III)	EP (III) = EP (I-II) < GC: -Aprendizaje asociativo especial. -Aprendizaje asociativo verbal
Westwater et al.	1998	11 GC 6 EP (I) 7 EP (II-III)	EP (II-III) = EP (I) < GC: -Aprendizaje procedimental .
Wittington et al.	2006	41 GC 21 EP (I-II) 20 EP (III-IV)	EP (III-IV) < GC/ EP (I-II) = GC: -Memoria inmediata verbal y visual por reconocimiento
Frias et al	2007	48 GC 37 EP (I-II) 13 EP (III-IV)	EP (III-IV) < EP (I-II) < GC: -Velocidad de procesamiento con interferencia -Funciones ejecutivas (TMT-B) EP = GC: -Velocidad de procesamiento simple -Funciones ejecutivas (test de Stroop)
Gawrys et al.	2008	20 GC 3 EP (I) 13 EP (II-III)	EP (II-III) < GC/ EP (I) = GC: -Aprendizaje procedimental (SRT) EP = GC -Aprendizaje procedimental (Lectura en espejo).

Nota: H&Y, estadios de Hoehn y Yahr. ¿?, no se detalla el grado de afectación neurológica

Dos recientes trabajos también han encontrado diferencias de rendimiento en función del grado de afectación neurológica. Whittington y cols. (2006) observaron que el grupo de EP avanzado, pero no el grupo con leve afectación, rindió de forma deficitaria en tareas de recuerdo inmediato por reconocimiento (verbal y visual). Por su parte, Frias y cols. (2007) estudiaron el estado de la velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. No observaron diferencias en velocidad de procesamiento entre los grupos de pacientes y los sujetos sanos, cuando recurrieron a tareas simples. Sin embargo, encontraron que ambos grupos de pacientes se diferenciaron entre sí, y con respecto al grupo control, en la velocidad de procesamiento, al recurrir a tareas de mayor complejidad. En cuanto a las funciones ejecutivas, pacientes y controles no se diferenciaron en la capacidad de inhibición de respuestas (test de Stroop). Por el contrario, el grupo de EP avanzado rindió significativamente peor que los sujetos sanos en el TMT.

Por otra parte, contamos con menos datos sobre el rendimiento de pacientes en un estadio inicial de la patología. Según nuestra revisión, únicamente existen dos trabajos, cuyo objetivo ha sido el estudio del aprendizaje procedimental y que han comparado el rendimiento de pacientes en fase leve-moderado (estadio II-III) con otros recién diagnosticados (estadio I). Westwater y cols. (1998) no observaron diferencias entre los distintos estadios de la EP, aunque los pacientes en conjunto, rindieron peor que los controles. Gawrys y cols. (2008) encontraron que solo el grupo en estadio leve-moderado presentó un peor rendimiento en el aprendizaje procedimental, medido mediante una prueba de SRT. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la prueba de lectura en espejo. Debe tenerse en cuenta que en ambos trabajos, los grupos de pacientes fueron considerablemente reducidos. Pillon y cols., (1998), por su parte, se centraron en el estudio de las funciones mnésicas. Compararon el rendimiento de pacientes en estadio leve (H&Y I-II) con pacientes en fase moderada (H&Y III) y observaron que ambos grupos se diferenciaron del grupo control, pero no entre sí, tanto en una prueba de aprendizaje asociativo espacial como en su homóloga verbal (tabla 9).

3.3.2. Rendimiento cognitivo, años de evolución y edad de inicio de la enfermedad

A pesar de que el grado de afectación neurológica es el mejor indicador de la gravedad de la enfermedad, algunos trabajos han considerado los años de evolución como un indicador alternativo. En este sentido, se ha relacionado dicha variable con el rendimiento cognitivo, obteniendo resultados poco concluyentes y en ocasiones contradictorios. Teniendo en cuenta la enorme variabilidad en cuanto a la velocidad de progresión, la duración de la enfermedad ha resultado ser una variable poco eficaz, a la hora de estudiar la relación entre el perfil neuropsicológico y la gravedad de la EP.

Por un lado, diferentes trabajos no han encontrado relación entre la duración de la enfermedad y el estado de la velocidad de procesamiento (Morris et al., 1988; Deroost et al., 2006); el span verbal (Pillon y et al., 1989; Dalrymple-Alford et al., 1994); el aprendizaje procedimental (Muslimovic et al., 2007); las funciones visoconstructivas (Girotti y et al., 1988); las funciones ejecutivas (Pillon y et al., 1989; Alevriadou et al., 1999); ni la comprensión de oraciones de distinta complejidad (Grossman et al., 1992; Natsopoulos et al., 1993; Natsopoulos et al., 1997). Sin embargo, los hallazgos obtenidos al estudiar otras funciones cognitivas resultan contradictorios. En lo que respecta a las funciones mnésicas, Pillon y cols. (1989) observaron que los años de evolución se relacionaron con un peor rendimiento en tareas de memoria de textos y material visoperceptivo, aunque no se encontró relación con la ejecución en pruebas de aprendizaje asociativo. Otras investigaciones tampoco han encontrado relación con la memoria visual inmediata y a largo plazo por reconocimiento (Flowers et al., 1984), ni con el recuerdo verbal y espacial (Pillon et al., 1996). En lo que respecta a las funciones visoespaciales, Alegret y cols. (2001a) encontraron que su estado se relacionó con la duración de la EP, mientras que Girotti y cols. (1988) no observaron dicha asociación.

Algunos trabajos han comparado el rendimiento entre pacientes recién diagnosticados (1-6 meses) y otros con varios años de evolución (3-6 años), recurriendo a grupos con distinto nivel de severidad (estadio I-IV). Los resultados mostraron que la ejecución de los grupos con mayor duración fue inferior en tareas complejas de velocidad de procesamiento (Camicioli et al., 2008); memoria declarativa y funciones visoconstructivas (Hietanen y Teräväinen, 1986), no encontrándose diferencias de

rendimiento en las pruebas simples de velocidad de procesamiento (Camicioli et al., 2008), funciones visoespaciales, ni en denominación (Levin et al., 1989). Sin embargo, los hallazgos obtenidos por estos y otros autores, sobre el estado de la memoria de trabajo, funciones visoperceptivas y funciones ejecutivas, resultaron contradictorios (Lees y Smith, 1983; Hietanen y Teräväinen, 1986; Levin et al., 1989; Camicioli et al., 2008).

Otros de los parámetros que se ha relacionado con el perfil neuropsicológico es la edad de inicio de la enfermedad. Recientemente, Aarsland y cols. (2004) encontraron que cuanto mayor es la edad a la que debuta la EP, mayor es el riesgo de sufrir declive cognitivo general (MMSE) a lo largo de los años. Al estudiar la relación de esta variable con el estado de funciones cognitivas específicas, los resultados han mostrado que una mayor edad de inicio se asocia a un peor rendimiento en pruebas de memoria verbal asociativa, memoria visual, funciones ejecutivas, funciones visoconstructivas, y denominación (Hietanen y Teräväinen, 1988; Pillon et al., 1989; Dubois et al., 1990; Locascio et al., 2003). Por otra parte, no se ha observado relación con el estado de las funciones atencionales, velocidad de procesamiento, ni memoria de trabajo (Hietanen y Teräväinen, 1988). En lo que respecta a otras funciones, nuevamente, los resultados no son concluyentes. Locascio y cols. (2003), observaron que una mayor edad de debut de la enfermedad se asoció con un peor rendimiento en las funciones visoespaciales, mientras que Alegret y cols. (2001a) no encontraron dicha asociación. En lo que respecta a la comprensión del lenguaje, los estudios llevados a cabo por el grupo de Natsopoulos, con material de diferente nivel de complejidad (oraciones con cláusula subordinada, con o sin limitación semántica, incluyendo términos relacionales), resultan contradictorios (Natsopoulos et al., 1991a; 1991b; 1993)

3.3.3. Rendimiento cognitivo y síntomas motores cardinales

Como ya comentamos al describir la sintomatología asociada a la EP, los resultados aportados por diferentes trabajos, sugieren que existen importantes diferencias en cuanto a la fisiopatología subyacente a los síntomas motores cardinales. Mientras que la rigidez y la bradicinesia son los síntomas más fuertemente relacionados con el déficit de dopamina a nivel del estriado, la presencia de alteraciones posturales parece guardar más relación con la carencia de serotonina. Por su parte, el temblor en reposo es el síntoma que menos se ha asociado con la progresión de la enfermedad, y

parece estar relacionado con la pérdida de dopamina secundaria a la degeneración de otras estructuras subcorticales.

En un reducido número de estudios se ha comparado la ejecución de grupos de pacientes según la sintomatología predominante. En algunos casos se ha estudiado el estado cognitivo general mediante pruebas de screening (MMSE, SCOPA-COG). Con este tipo de instrumentos Aarsland y cols. (2004) valoraron el estado cognitivo general de pacientes con EP, en un estudio longitudinal de ocho años. Encontraron que los pacientes en los que predominaba la rigidez o las alteraciones posturales mostraron un mayor deterioro cognitivo a lo largo de los años, en comparación con los pacientes con el temblor como síntoma predominante. Estos hallazgos se han visto apoyados por investigaciones posteriores, al encontrar que los pacientes en los que predominaban las alteraciones posturales, en comparación con los pacientes con predominio de temblor, presentan un mayor deterioro cognitivo (Burn et al., 2006; Verbaan et al., 2007) (tabla 10).

Otros autores han recurrido a protocolos relativamente amplios que permiten contrastar el estado de funciones cognitivas específicas en los diferentes grupos. En esta línea, Vakil y Herishanu-Naaman (1998) valoraron a dos grupos de pacientes, uno con bradicinesia y el otro con temblor, y compararon su rendimiento con un grupo de sujetos neurológicamente sanos. Ambos grupos de pacientes rindieron de forma alterada en el aprendizaje y recuerdo verbal. El grupo con bradicinesia, además, mostró una ejecución deficitaria en el aprendizaje procedimental. En cambio, no se encontraron diferencias en el aprendizaje y recuerdo visual asociativo (tabla 10).

Recientemente, Lyros y cols. (2008) compararon la ejecución de un grupo de pacientes en los que los trastornos de la postura era la sintomatología predominante, con otro grupo en el que no prevalecían estos síntomas (la mayoría con predominio de temblor). Aunque ambos grupos no se diferenciaron entre sí en las áreas evaluadas, al comparar su ejecución con un grupo control, presentaron un perfil cognitivo diferente. El grupo de EP con alteraciones de la postura mostró una ejecución alterada en las pruebas de atención, velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva. En cambio, el grupo de EP sin alteraciones de la postura (predominio de temblor) rindió peor en el aprendizaje y recuerdo de material verbal, así como en las funciones visoespaciales.

Tabla 10: Estudios que comparan el rendimiento cognitivo en función del síntoma motor predominante.

Autores	Año	N (H&Y)	Resultados
Vakil y Herisharu-Naaman	1998	14 GC 30 EP (I-III)	EP bradicinecia = EP temblor < GC: -Aprendizaje y recuerdo verbal EP bradicinecia < GC // EP temblor = GC: -Aprendizaje procedimental EP = GC: -Aprendizaje y recuerdo visual asociativo
Aarsland et al.	2004	129 EP	Estudio longitudinal de 8 años: -La rigidez y alteraciones posturales asociadas con un mayor deterioro en el estado cognitivo general. -El temblor el síntoma menos asociado al deterioro cognitivo.
Burns et al.	2006	41 GC 40 EP (¿?)	Estudio longitudinal de 2 años: -EP con alteraciones posturales, mayor progresión del deterioro cognitivo
Verbaan et al.	2007	150 GC 400 EP (I-V)	-EP < GC en rendimiento cognitivo general. -EP con alteraciones posturales, afectación cognitiva más severa, en comparación con EP con temblor.
Lyros et al.	2008	15 GC 30 EP (I-III)	EP alteraciones posturales < GC: -Atención -Velocidad de procesamiento -Funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva) EP predominio temblor < GC: -Aprendizaje y recuerdo verbal -Funciones visoespaciales

Nota: H&Y, estadios de Hoehn y Yahr. ¿?, no se detalla el grado de afectación neurológica

Como puede observarse, los estudios que utilizan el contraste de grupos según la sintomatología que presentan son relativamente escasos. La mayoría de los datos disponibles sobre la relación entre sintomatología y cognición proceden de estudios en los que, generalmente como objetivo secundario, se han realizado análisis correlacionales entre gravedad de los síntomas y el rendimiento cognitivo. Tanto los síntomas motores más asociados al déficit de dopamina nigro-estriatal (rigidez y bradicinesia), como los síntomas más vinculados con la afectación de sistemas no dopaminérgicos (alteraciones posturales), se han asociado de forma variable con la presencia de alteraciones en las distintas funciones cognitivas. Por otra parte, el temblor en reposo parece estar comparativamente menos relacionado con dichos déficits (tabla 11 y tabla 12).

La rigidez se ha relacionado con un peor rendimiento en funciones ejecutivas (Hietanen y Teräväinen, 1986; Pillon et al., 1989; Alevriadou et al., 1999). En cambio,

no se ha encontrado relación con el aprendizaje procedimental (Muslimovic et al., 2007), las funciones visoespaciales y visoconstructivas (Mortimer et al., 1982; Iwasaki et al., 1989), ni la comprensión de oraciones (Natsopoulos et al., 1991b; Grossman et al., 1992; Natsopoulos et al., 1993). En lo que respecta a la velocidad de procesamiento y memoria verbal los resultados son contradictorios. Algunos autores encuentran que la rigidez se relacionó con un mayor enlentecimiento (Hietanen y Teräväinen, 1986; Pillon et al., 1989), y un peor rendimiento en memoria verbal (Iwasaki et al., 1989; Pillon et al., 1989), mientras que otros no observan dicha asociación (Mortimer et al., 1982; Wright et al., 1990).

En cuanto a la bradicinesia, la severidad de este síntoma se ha relacionado con déficits en funciones visoespaciales (Mortimer et al., 1982); funciones visoconstructivas (Iwasaki et al., 1989); memoria de trabajo espacial (Levin et al., 1989) y estrategias de aprendizaje verbal (Berger et al., 1999). En cambio, no se ha encontrado relación con el aprendizaje procedimental (Muslimovic et al., 2007); el aprendizaje y recuerdo verbal ni visual (Mortimer et al., 1982; Iwasaki et al., 1989; Levin et al., 1989); ni a comprensión de oraciones (Natsopoulos et al., 1991b; Natsopoulos et al., 1993). Hietanen y Teräväinen, 1986, encontraron que la bradicinesia se relacionó con un peor rendimiento en funciones ejecutivas (inhibición de respuestas) y un mayor enlentecimiento generalizado. Sin embargo, otros autores no encuentran que dicho síntoma neurológico se relacione con la formación de conceptos (Levin et al., 1989; Alevriadou et al., 1999), ni con la velocidad de procesamiento (Wright et al., 1990).

Con respecto al temblor, diferentes investigaciones no han encontrado relación entre la gravedad de este síntoma y la velocidad de procesamiento (Hietanen y Teräväinen, 1986; Wright et al., 1990); el aprendizaje procedimental (Muslimovic et al., 2007); la memoria, tanto verbal, como visual (Mortimer et al., 1982; Iwasaki et al., 1989; Levin et al., 1989; Pillon et al., 1989; Berger et al., 1999); funciones visoconstructivas (Iwasaki et al., 1989); ni las funciones ejecutivas (Hietanen y Teräväinen, 1986; Levin et al., 1989; Pillon et al., 1989; Alevriadou et al., 1999). En cuanto a las funciones visoespaciales y lingüísticas, existen resultados contradictorios. Mortimer y cols. (1982), hallaron una relación positiva con el rendimiento en tareas de tipo visoespacial, mientras que Levin y cols. (1989), no encuentran asociación. En lo que se refiere a la comprensión de oraciones, algunos autores han observado que el

temblor se relacionó con un peor rendimiento (Natsopoulos et al., 1991b; Grossman et al., 1992), mientras que otras investigaciones no apoyan este resultado (Natsopoulos et al., 1993)

Por lo que se refiere a la relación entre las alteraciones de la postura y de la marcha y el estado de las funciones cognitivas, los resultados muestran que cuanto más graves son estos síntomas, peor rendimiento presentan los pacientes en velocidad de procesamiento (Wright et al., 1990), memoria declarativa verbal y visual, así como funciones ejecutivas (Pillon et al., 1989).

Tabla 11: Estudios correlacionales entre síntomas motores cardinales y rendimiento cognitivo

Autores	Año	N (H&Y)	Resultados
Mortimer et al.	1982	Sin GC 60 EP (¿?)	-No relación de <i>rigidez</i> con funciones visoespaciales, ni memoria verbal. -Relación negativa de <i>bradicinesia</i> con funciones visoespaciales. No relación con memoria verbal -Relación positiva de <i>temblor</i> con funciones visoespaciales. No relación con memoria verbal.
Hietanen y Teräväinen	1986	43 GC 67 EP (I-IV)	-Relación negativa de <i>rigidez</i> con afectación en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas -Relación negativa de <i>bradicinesia</i> con afectación en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas -No relación de <i>temblor</i> con velocidad de procesamiento ni funciones ejecutivas.
Iwasaki et al.	1989	20 GC 36 EP (I-IV)	-Relación negativa de <i>rigidez</i> con aprendizaje y memoria verbal. No relación con funciones visoconstructivas. -Relación negativa entre <i>bradicinesia</i> y funciones visoconstructivas. No relación con aprendizaje y memoria verbal. -No relación de <i>temblor</i> con aprendizaje y memoria verbal, ni funciones visoconstructivas
Levin et al.	1989	41 GC 41 EP (I-IV)	-No relación de <i>rigidez</i> con memoria verbal y visual, funciones visoespaciales, ni funciones ejecutivas. -Relación negativa de <i>bradicinesia</i> con memoria de trabajo espacial y funciones ejecutivas (formación de conceptos). No relación con memoria verbal y visual -No relación de <i>temblor</i> con memoria verbal y visual, funciones visoespaciales, ni funciones ejecutivas.

Nota: H&Y, estadios de Hoehn y Yahr. ¿?, no se detalla el grado de afectación neurológica

Tabla 12: Estudios correlacionales entre síntomas motores cardinales y rendimiento cognitivo (continuación)

Autores	Año	N (H&Y)	Resultados
Pillon et al.	1989	Sin GC 120 EP (I-V)	-Relación negativa de <i>rigidez</i> con memoria verbal y funciones ejecutivas. No relación con memoria visual. -No relación de <i>temblor</i> con memoria verbal y visual, ni funciones ejecutivas. -Relación negativa de <i>alteraciones posturales</i> con afectación en: memoria verbal, memoria visual y funciones ejecutivas
Wright et al.	1990	25 GC 25 EP (I-III)	-No relación entre <i>rigidez</i> y velocidad de procesamiento. -No relación entre <i>bradicinesia</i> y velocidad de procesamiento. -No relación entre <i>temblor</i> y velocidad de procesamiento. -Relación entre <i>alteraciones posturales</i> y afectación en velocidad de procesamiento.
Natsopoulos et al.	1991b	20 GC 20 EP (¿?)	-No relación entre <i>rigidez</i> y comprensión de oraciones -No relación entre <i>bradicinesia</i> y comprensión de oraciones -Relación negativa entre <i>temblor</i> y comprensión de oraciones.
Grossman et al.	1992	12 GC 20 EP (I-III)	-No relación entre <i>rigidez</i> y comprensión de oraciones -Relación negativa entre <i>temblor</i> y comprensión de oraciones.
Natsopoulos et al.	1993	22 GC 22 EP (¿?)	-No relación entre <i>rigidez</i> y comprensión de oraciones -No relación entre <i>bradicinesia</i> y comprensión de oraciones -No relación entre <i>temblor</i> y comprensión de oraciones.
Berger et al	1999	Sin GC 48 EP (¿?)	-No relación entre <i>rigidez</i> y estrategias en aprendizaje verbal -Relación negativa entre <i>bradicinesia</i> y estrategias en aprendizaje verbal -No relación entre <i>temblor</i> y estrategias en aprendizaje verbal
Alevriadou et al.	2001	37 GC 37 EP (I-IV)	-Relación negativa entre <i>rigidez</i> y funciones ejecutivas -No relación entre <i>bradicinesia</i> y funciones ejecutivas -No relación entre <i>temblor</i> y funciones ejecutivas
Muslimovic et al.	2007	44 GC 95 EP (I-III)	-No relación entre <i>rigidez</i> y aprendizaje procedimental -No relación entre <i>bradicinesia</i> y aprendizaje procedimental -No relación entre <i>temblor</i> y aprendizaje procedimental

Nota: H&Y, estadios de Hoehn y Yahr. ¿?, no se detalla el grado de afectación neurológica

3.3.4. Rendimiento cognitivo y tratamiento dopaminérgico

Se ha estudiado las relaciones entre la disponibilidad de dopamina y el rendimiento cognitivo, con el objetivo de determinar si las alteraciones cognitivas asociadas a la EP son explicables por las oscilaciones en la disponibilidad de dicho neurotransmisor, o podrían estar relacionadas con la afectación de otros sistemas, como el serotoninérgico o noradrenérgico. Con el fin de profundizar en este aspecto, algunos autores han comparado la ejecución de los pacientes en dos momentos distintos: con un óptimo beneficio de la terapia dopaminérgica (fase “on”) y con privación del tratamiento (fase “off”). Si las alteraciones cognitivas se explican por la afectación del sistema dopaminérgico, cabría esperar un peor rendimiento por parte de los pacientes, cuando se encuentren en la fase “off”.

La mayoría de los estudios se han centrado en una o dos funciones específicas. Se ha descrito un peor rendimiento de los pacientes en la fase off en memoria de trabajo espacial (Beato et al., 2008) mientras que la memoria de trabajo verbal y de caras, parece no verse afectada por la disponibilidad de dopamina. También se ha encontrado diferencias en el aprendizaje procedimental, cuando se recurre a tareas con elevada demanda motora (Soliveri et al., 1997). En lo que respecta al efecto sobre la velocidad de procesamiento, diferentes trabajos han encontrado un peor rendimiento en los pacientes en fase “off” (Rafal et al., 1984; Pullman et al., 1988; Harrison et al., 1995). Sin embargo, al distinguir el componente motor del cognitivo, Girotti y cols. (1986), únicamente observaron diferencias a nivel motor. Otros trabajos tampoco han encontrado diferencias entre pacientes on/off en funciones visoespaciales y visoconstructivas (Girotti et al., 1986; Morrison et al., 2004) ni en funciones ejecutivas (Morrison et al., 2004).

Los hallazgos obtenidos en cuanto al efecto de la disponibilidad de dopamina en las pruebas de memoria, así como en tareas lingüísticas, son contradictorios. En este sentido, algunas investigaciones no han observado efectos del tratamiento en la memoria inmediata verbal y visual (Girotti et al., 1986; Mohr et al., 1987), aunque sí en el recuerdo tras demora (Delis et al., 1982; Mohr et al., 1987). Sin embargo, recientemente, Morrison y cols. (2004) no observaron resultados diferenciales en función de la fase en que se encuentren los pacientes (on/off) en la capacidad de aprendizaje verbal, ni en el recuerdo tras demora. Finalmente, Angwin y cols. (2007)

observaron que el procesamiento lingüístico se relacionó con la disponibilidad dopaminérgica, mientras que Skeel y cols (2001) no encontraron dicha asociación.

Algunos autores sugieren que comparar el rendimiento cognitivo de pacientes en fase “on” y “off”, puede no ser la forma más adecuada para estudiar el efecto de la disponibilidad de dopamina. Con este procedimiento resulta difícil determinar cuándo es el momento más adecuado, una vez retirado el tratamiento, para llevar a cabo la valoración. Además, tampoco es posible controlar el efecto que ha tenido dicha terapia farmacológica sobre la esfera cognitiva del paciente.

Teniendo en cuenta estos aspectos, otros trabajos han comparado la ejecución de pacientes en fase “on”, con pacientes que aún no han comenzado la terapia farmacológica para la EP (pre-levodopa). Este procedimiento permitiría obtener una medida “pura” del efecto que tiene el déficit de dopamina en el estriado sobre el rendimiento. Sin embargo, también tiene importantes limitaciones, ya que en la mayoría de los casos, no es posible equipar los grupos de pacientes en función del grado de afectación neurológica, o la duración de la enfermedad.

Los resultados obtenidos por diferentes autores que han recurrido a este procedimiento, muestran que ambos grupos no se diferencian en tareas de tiempos de reacción simple y con interferencia (Jordan et al., 1992); memoria de trabajo espacial (Stoffers et al., 2003); así como en las estrategias y capacidad de aprendizaje verbal (Berger et al., 1999; Sumit y Madhuri, 2006). Sin embargo, los pacientes pre-levodopa rinden peor en medidas de funcionamiento ejecutivo (Bowen et al., 1975), mientras que son los pacientes en fase “on” los que presentan una ejecución deficitaria en memoria visual (TRV) (Sumit y Madhuri, 2006).

3.3.5. Rendimiento cognitivo y estado de ánimo

Como ya hemos mencionado con anterioridad, las alteraciones en el estado de ánimo son frecuentes en la EP. Por este motivo, un gran número de trabajos se han centrado en estudiar en qué medida la sintomatología depresiva influye sobre las funciones cognitivas. Starkstein y cols. (1990) llevaron a cabo un estudio longitudinal y encontraron que la presencia de depresión se relacionó con un mayor deterioro en el estado cognitivo general. Trabajos posteriores han encontrado resultados similares.

Troster y cols. (1995b), al comparar el rendimiento de pacientes con y sin depresión, observaron que el grupo con alteraciones en el estado de ánimo rindió peor en diferentes subescalas de la DRS (Mattis Dementia Rating Scale). Más recientemente, otros autores han encontrado que la presencia de sintomatología depresiva se asoció con un peor rendimiento cognitivo general, medido mediante diferentes instrumentos. (Cubo et al., 2000; Fernández et al., 2009).

Algunos trabajos se han centrado en estudiar la relación entre la sintomatología depresiva y funciones cognitivas específicas. La alteración en el estado de ánimo no se ha relacionado con la velocidad de procesamiento (Deroost et al., 2006); funciones visoespaciales (Crucian et al., 2000); memoria verbal a largo plazo (Higginson et al., 2005); ni aprendizaje procedimental (Sommer et al., 1999). En cambio, Starkstein y cols. (1989) encontraron que los pacientes con depresión rindieron peor en diferentes medidas del funcionamiento ejecutivo. En lo que respecta a las funciones lingüísticas, Skeel y cols. (2001) observaron que la depresión se relacionó con un peor rendimiento en comprensión de oraciones complejas, aunque otras investigaciones no han encontrado dicha asociación (Grossman et al., 1992).

Otras investigaciones han optado por protocolos más amplios de valoración. Troster y cols. (1995a) compararon la ejecución de pacientes, con y sin depresión, equiparados en función del grado de afectación neurológica. Encontraron que los pacientes con alteración en el estado de ánimo, mostraron un peor rendimiento en memoria verbal inmediata y fluidez semántica; no encontrándose diferencias en el span verbal, fluidez fonética, formación de conceptos, ni denominación. Sin embargo, al equiparar ambos grupos en función de la puntuación en la DRS, las diferencias en el rendimiento desaparecieron. Por su parte, Uekermann y cols. (2003) seleccionaron dos grupos de pacientes, equiparados en el grado de afectación neurológica y el rendimiento cognitivo general. El grupo con depresión rindió peor en memoria de trabajo verbal y medidas del funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva). En cambio, no se encontraron diferencias en memoria declarativa verbal y visual, ni en la inhibición de respuestas.

Recientemente, Fernández y cols. (2009) recurrieron a un procedimiento de análisis correlacional y observaron que la depresión se relacionó con el rendimiento en

memoria verbal a largo plazo y denominación. En cambio, no se encontró asociación entre el estado de ánimo y el span verbal, las funciones visoespaciales, ni las funciones ejecutivas.

3.4. RELACIÓN ENTRE RENDIMIENTO COGNITIVO Y MEDIDAS DE NEUROIMAGEN

En este apartado revisaremos los resultados obtenidos al poner en relación el deterioro cognitivo presente en la EP, con la degeneración de las estructuras subcorticales, los niveles de atrofia de distintas regiones corticales o los cambios en la actividad metabólica medidos mediante diferentes procedimientos de resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET).

3.4.1. Rendimiento cognitivo y RM estructural.

Para el análisis morfométrico de RM en la EP se ha utilizado mayoritariamente la estimación del volumen de las regiones de interés (region of interest, ROI), a partir de su delimitación manual o mediante el procedimiento de estereología. Un número menor de estudios utiliza la voxel-based morphometry (VBM), que permite analizar voxel a voxel la densidad de la sustancia gris y blanca del parénquima cerebral.

Dentro del conjunto de investigaciones que ha recurrido a procedimientos de análisis morfométrico, algunos trabajos se han centrado en el estudio del hipocampo y estructuras temporomediales. Riekkinen y cols. (1998) estudiaron la relación del rendimiento en memoria declarativa y en tareas dependientes del funcionamiento ejecutivo, con el grado de atrofia del hipocampo (volumen mediante ROI). Los pacientes que presentaron un rendimiento deficitario en memoria verbal y visual, mostraron una disminución del volumen del hipocampo a nivel bilateral, comparados con los pacientes con un buen rendimiento. Además, los resultados confirmaron que los déficits en memoria de trabajo espacial y flexibilidad mental (adaptación del WCST), más vinculados con el sistema fronto-estriado, no se relacionaron con el nivel de atrofia del hipocampo.

Otros trabajos han encontrado atrofia a nivel del hipocampo izquierdo (medido mediante ROI), que se relacionó con el rendimiento en memoria verbal y con el estado cognitivo general (Camicioli y et al., 2003; Bruck y et al., 2004). Recientemente, Jokinen y cols., (2009) recurrieron a una escala de valoración visual para determinar el grado de atrofia hipocampal. Encontraron que el grupo de EP, en comparación con los sujetos sanos, presentó una disminución del volumen del hipocampo derecho e izquierdo, que correlacionó con los índices de memoria visual y memoria verbal (WMS), respectivamente.

Tam y cols., (2005) encontraron una disminución del volumen de las estructuras temporomediales (incluyendo corteza e hipocampo, medido mediante escala visual), en comparación con los sujetos sanos, pero esta atrofia no se relacionó con el rendimiento cognitivo (subescalas del CAMCOG). Nagano-Saito y cols. (2005) observaron que los pacientes avanzados, en comparación con los sujetos sanos, mostraron una disminución del volumen (obtenido mediante VBM) en una región próxima al giro parahipocampal izquierdo (área de Brodmann 30). El volumen parahipocampal a nivel bilateral, se relacionó con el rendimiento en una prueba de razonamiento visoespacial.

Otros trabajos se han centrado en el estudio de diferentes regiones de la corteza cerebral, relacionando su volumen con diferentes tareas. En pacientes avanzados, se ha encontrado una disminución del volumen cerebral (VBM) a nivel del giro recto bilateral y giro frontal inferior izquierdo. En estos pacientes, el razonamiento visoespacial se relacionó de forma positiva con la densidad de la sustancia gris a nivel del giro frontal superior izquierdo y corteza prefrontal dorsolateral derecha (Nagano-Saito et al., 2005). Recientemente, Pereira y cols. (2009a) encontraron que los pacientes, en comparación con el grupo control, mostraron una disminución del volumen cerebral (obtenido mediante VBM) a nivel frontal, temporal y parietal. Además, encontraron que el rendimiento en tareas visoespaciales se relacionó con una mayor atrofia en la región parieto-occipital superior, así como frontal medio e inferior. En cambio, el procesamiento visoperceptivo, estuvo asociado con el grado de atrofia a nivel del giro fusiforme, así como región parahipocampal, occipital media y frontal inferior. En otra investigación, en esta ocasión sin grupo control, Pereira y cols. (2009b) observaron que la ejecución en una prueba de fluidez semántica se asoció con el volumen a nivel frontal, temporal y del cerebelo. Sin embargo, no se halló relación entre la fluidez

fonética y el volumen de sustancia gris. Por su parte, Jokinen y cols. (2009) encontraron que los pacientes mostraron atrofia en la corteza prefrontal (mediante escala visual), aunque no se relacionó con el rendimiento en diferentes pruebas asociadas al funcionamiento ejecutivo.

Algunas investigaciones han analizado el volumen de diferentes estructuras de los ganglios basales. Foster y cols. (2008) encontraron que los pacientes con síntomas motores de predominio izquierdo, en comparación con el grupo con sintomatología derecha y los sujetos sanos, mostraron un rendimiento deficitario en una prueba de memoria espacial a corto plazo. Aunque no se encontraron diferencias en el volumen de la sustancia negra (mediante estereología), un peor rendimiento en la tarea de memoria espacial, se relacionó con una disminución del volumen de esta estructura en el hemisferio derecho, no encontrándose relación con el volumen del hemisferio izquierdo. Por su parte, Alegret y cols. (2001b) llevaron a cabo una investigación, sin grupo control, en la que analizaron la relación del volumen de la sustancia negra, núcleo caudado y putamen, con el rendimiento cognitivo. No se observaron relaciones entre ninguna de las estructuras estudiadas y el rendimiento en memoria verbal (AVLT), percepción visoespacial (JLOT) y funciones ejecutivas (FAS, Stroop). Estos autores también analizaron el volumen de los ventrículos laterales, que se relacionó con el déficit en memoria verbal y en tareas dependientes del funcionamiento ejecutivo.

Otras investigaciones no han encontrado diferencias entre pacientes sin demencia y sujetos sanos en el volumen de distintas estructuras cerebrales (medidas mediante ROI o VBM), ni relación entre estas estructuras y el rendimiento cognitivo. Paviour y cols. (2006) encontraron que los pacientes no se diferenciaron de los controles en el volumen cerebral total. Al realizar un análisis regional, tampoco se encontraron diferencias en el volumen frontal, región infero-posterior (incluyendo región infero-temporal y occipital), mesencéfalo, cerebelo, puente, pedúnculo cerebelo superior, ventrículos laterales, ni tercer ventrículo. Otros trabajos no han observado diferencias en el volumen general de sustancia blanca, ni sustancia gris (Nagano-Saito et al., 2005; Karagulle-Kendi et al., 2008); volumen del hipocampo (Camicioli et al., 2004; Junque et al., 2005); volumen de la amígdala (Junque et al., 2005); ni volumen del núcleo caudado (Almeida et al., 2003). En ninguna de estas investigaciones se encontró relación entre estas estructuras y el rendimiento en distintas pruebas

neuropsicológicas (Ej., velocidad de procesamiento, memoria, funciones ejecutivas, razonamiento visoespacial).

En resumen, los hallazgos obtenidos a partir de las investigaciones que han relacionado el volumen de diferentes regiones cerebrales con el rendimiento cognitivo, muestran que los pacientes con EP pueden presentar atrofia en diferentes regiones cerebrales. Los resultados indican que estos pacientes pueden mostrar atrofia del hipocampo, que se asocia con las alteraciones en memoria declarativa, o reducción de volumen en áreas frontales y temporo-parietales, relacionadas con la presencia de déficits en tareas ejecutivas, visoespaciales y visoperceptivas. Señalar que a pesar de estar descrita la presencia de atrofia en ganglios basales (Geng et al., 2006; Foster y cols. 2008; Reetz et al., 2009), tal como se comentó en el apartado 2.5 de este Marco Teórico, los trabajos en los que se vinculan los hallazgos de neuroimagen con el funcionamiento cognitivo han prestado escasa atención a estas estructuras.

3.4.2. Rendimiento cognitivo y neuroimagen funcional

Diferentes estudios han recurrido a procedimientos de neuroimagen que permiten obtener medidas de la actividad cerebral, con el objetivo de poner en relación los cambios en dicha actividad con el rendimiento cognitivo. Entre los procedimientos utilizados podemos destacar la tomografía por emisión de positrones (PET), las imágenes con tensor de difusión en RM y la resonancia magnética funcional (RMf).

La PET ha sido una de las técnicas de neuroimagen funcional más empleadas en la EP. Los estudios de actividad basal, mediante el uso de diferentes radiotrazadores dopaminérgicos (Ej. [¹⁸F]FDOPA, [¹¹C]NNC 112), muestran que la hipoactivación del núcleo caudado y putamen se relaciona de forma variable con el rendimiento cognitivo, dependiendo del tipo de tarea utilizada. Algunos trabajos han encontrado que la disminución de la actividad en el núcleo caudado, se relacionó con algunas funciones ejecutivas, como la flexibilidad mental y la inhibición de respuestas, pero no con otras, como la formación de conceptos (Rinne et al., 2000; Bruck et al., 2004; van Beilen et al., 2008). Sin embargo, Cropley y cols. (2008) encontraron que la hipoactividad de esta estructura sí se relacionó con la formación de conceptos, pero no con la capacidad de planificación y resolución de problemas. En cuanto a la relación entre el núcleo caudado y las funciones mnésicas, Jokinen y cols. (2009) encontraron que la disminución de la

actividad en esta estructura correlacionó con los índices de memoria verbal y visual de la batería CERAD. Sin embargo, otros autores no han observado relación con la memoria verbal, ni visual (Rinne et al., 2000; van Beilen et al., 2008). Finalmente, Rinne y cols. (2000), no hallaron relación entre el núcleo caudado y las funciones visoconstructivas.

Al estudiar la relación con el putamen, los resultados sobre actividad basal son nuevamente contradictorios. Van Beilen y cols. (2008) encontraron que la disminución en la actividad en esta estructura, se asoció con las funciones ejecutivas (flexibilidad mental), pero no con la memoria verbal. Sin embargo, Rinne y cols. (2000) no encontraron relación con las funciones ejecutivas (inhibición de respuestas, formación de conceptos), memoria verbal y visual, ni funciones visoconstructivas. Por su parte, Cropley y cols. (2008) encontraron que la disminución de la actividad en esta estructura, se relacionó con la formación de conceptos, pero no con la capacidad de planificación y resolución de problemas.

Algunos trabajos han estudiado los cambios en la actividad basal de otras regiones cerebrales. Huang y cols. (2007) estudiaron un grupo de EP con alteración en funciones ejecutivas, pero sin déficits en velocidad de procesamiento, memoria verbal, ni denominación. Los pacientes mostraron hipoactivación a nivel bilateral, en la corteza premotora dorsal y lóbulo parietal inferior, junto con un aumento de la actividad en el cerebelo. En un estudio posterior, el grupo de Huang comparó a un grupo de pacientes que tenía afectada la velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, memoria verbal y funciones visoespaciales, con un grupo de EP sin alteraciones cognitivas. El grupo de pacientes con deterioro mostró hipometabolismo en el giro frontal medio y lóbulo parietal inferior, junto con un aumento de la actividad a nivel del puente y cerebelo (Huang et al., 2008). El hiperactividad en el cerebelo es interpretado por los autores como un mecanismo compensatorio, secundario a la disminución del input de dopamina en el estriado. Otros autores han observado que los pacientes mostraron un hipometabolismo a nivel temporo-parietal izquierdo, relacionado con el rendimiento en memoria de trabajo verbal y formación de conceptos (Hu et al., 2000). Por su parte, Nagano-Saito y cols. (2004), en un trabajo sin grupo control, encontraron que la ejecución en una prueba de razonamiento visoespacial, se relacionó con el nivel de

activación en el hipocampo, giro frontal medio y corteza retrosplenial, extendiéndose al cíngulo posterior.

Algunos trabajos han utilizado la PET para estudiar la actividad cerebral, durante la realización de diferentes tareas. Comparando la ejecución de pacientes y controles, Sawamoto y cols. (2007), observaron que el grupo de EP rindió de forma alterada en una prueba de velocidad de procesamiento. Durante la ejecución de la prueba, los pacientes mostraron una hiperactivación a nivel de la corteza temporal inferior y corteza cíngula anterior. Además, en el grupo control se observó un aumento de la activación a nivel del estriado, que no estuvo presente en los pacientes.

En un estudio posterior, Sawamoto y cols. (2008) observaron que los pacientes con EP, durante la ejecución de una prueba de memoria de trabajo espacial, en la que el rendimiento estuvo alterado, mostraron una disminución de la actividad en el núcleo caudado dorsal, sin observarse diferencias en otras regiones de la corteza. Por su parte, Owen y cols. (1998) utilizaron la misma tarea de memoria de trabajo espacial, junto con una prueba de resolución de problemas (torre de Londres). Los pacientes rindieron de forma alterada durante la ejecución de ambas pruebas, en comparación con el grupo control. Se observó una hipoactividad en ganglios basales, concretamente en el caudado y el pálido derecho, en el caso de la memoria de trabajo, y en el globo pálido en el caso de la torre de Londres. En ninguna de las pruebas se observaron diferencias en otras regiones de la corteza.

Dagher y cols. (2001) recurrieron a una tarea de resolución de problemas similar a la empleada por el grupo de Owen. A pesar de que pacientes y controles no se diferenciaron en su ejecución, el grupo de EP presentó un patrón de activación diferencial, caracterizado por un aumento de la actividad en la corteza prefrontal ventrolateral, corteza premotora lateral, e hipocampo. Además, no se observó activación del caudado, que sí estuvo presente en el grupo control. Recientemente, Beauchamp y cols. (2008), recurrieron a la misma tarea de resolución de problemas que en los trabajos anteriores y encontraron resultados similares para los pacientes que rindieron de forma deficitaria: un aumento de la actividad metabólica en la corteza prefrontal dorsolateral, cíngulo posterior e hipocampo, en comparación con los controles. Según los autores,

estos hallazgos sugieren que los pacientes recurren más a la memoria declarativa para resolver tareas vinculadas con la actividad del estriado.

Otro procedimiento relativamente reciente es el de las imágenes con tensor de difusión en RM. Basándose en este procedimiento, Matsui y cols., observaron una reducción de la anisotropía fraccional (FA) en los pacientes a nivel de la sustancia blanca frontal, temporal y occipital, así como una relación entre la reducción en el cíngulo posterior izquierdo y el estado cognitivo general (MMSE, DRS). Además, compararon la ejecución de pacientes con y sin déficit ejecutivo (según WCST) y encontraron que los pacientes con un bajo nivel en el funcionamiento ejecutivo mostraron una reducción de FA en sustancia blanca frontal derecha y parietal izquierda. Asimismo, observaron que la ejecución en el WCST (categorías y errores perseverativos) correlacionó con la hipoactividad del parietal izquierdo, pero no con la del frontal derecho (Matsui et al., 2007). Por su parte, otros autores han encontrado disminución de la FA a nivel de la corteza frontal medial bilateral, aunque sin relación con el estado cognitivo general (MMSE) (Karagulle-Kendi et al., 2008).

Otras investigaciones han recurrido a técnicas de resonancia magnética funcional (RMf) con el fin de estudiar la actividad cerebral durante la realización de diferentes tareas cognitivas. Lewis y cols., (2003) estudiaron la relación del déficit en el funcionamiento ejecutivo, con la activación cerebral durante la realización de una tarea de memoria de trabajo. Para ello, compararon la ejecución de pacientes con y sin déficit ejecutivo (según torre de Londres) en un paradigma de memoria de trabajo. A pesar de que no se encontraron diferencias en memoria de trabajo, durante la realización de esta prueba, el grupo de EP con déficit ejecutivo presentó una menor activación de la corteza prefrontal bilateral (dorsolateral y ventrolateral) y estriado (núcleo caudado bilateral y putamen derecho). Rowe y cols. (2008) estudiaron la memoria de trabajo mediante la adaptación de una tarea tipo CPT (del inglés Continuous Performance Test) bimodal (espacial y verbal), en la que los pacientes presentaron una ejecución deficitaria. Durante la realización de la prueba, se produjo un aumento de la activación a nivel de la corteza frontal (prefrontal dorsolateral, área motora suplementaria) y corteza parietal. Basándose en el paradigma n-back, Mattay y cols., (2002) compararon la ejecución de pacientes on/off en una tarea motora de tiempo de respuesta (0-back) y una prueba de memoria de trabajo (2-back). A pesar de que no se objetivaron diferencias entre ambos

grupos en la ejecución de las tareas, si se observó un patrón de afectación diferencial. En el caso del test de memoria de trabajo, el grupo “off” mostró una mayor activación bilateral de las áreas corticales, especialmente de la corteza frontal medial, cíngulo anterior y corteza parietal. En cambio, en la prueba motora de tiempo de respuesta, fue el grupo de EP “on” el que presentó mayor nivel de activación bilateral en corteza parietal y frontal (corteza motora primaria, corteza promotora, área motora suplementaria). Según los autores, estos resultados apoyan la idea de que la dopamina modula la actividad motora a través del sistema nigro-estriatal, mientras que la memoria de trabajo estaría más relacionada con la actividad de sistema mesolímbico.

Algunos autores han utilizado técnicas de RMf para el estudio del aprendizaje procedimental. Werheid y cols., (2003a) encontraron que los pacientes, en comparación con los controles, mostraron un rendimiento deficitario en un test de tiempo de reacción serial (SRT). Durante la ejecución de la prueba, ambos grupos presentaron un aumento de la activación a nivel del cíngulo posterior y la corteza frontal medial. Sin embargo, los pacientes presentaron activación en el giro cíngulo dorsal, ausente en el grupo control, así como ausencia de activación a nivel del estriado, que si se observó en el en los sujetos sanos. Por su parte, Moody y cols., (2004) emplearon una tarea procedimental de tipo probabilístico, en la que los sujetos debían predecir el clima en función de la observación de una serie de tarjetas. A pesar de no encontrarse diferencias entre pacientes y controles en la ejecución de la prueba, el grupo de EP mostró una mayor activación en corteza occipital bilateral, prefrontal derecha y región temporomedial derecha (hipocampo y giro parahipocampal). Además, tal y como ocurriera en la investigación del grupo de Werheid, durante la ejecución de la tarea procedimental, los pacientes mostraron una disminución de la actividad a nivel de las estructuras del estriado, en comparación con los controles.

Otros procesos cognitivos han sido analizados mediante técnicas de RMf. Wu y Hallet (2008) utilizaron dos tipos de tareas concurrentes (secuencia motora-tapping y secuencia motora-conteo) en las que el grupo de EP presentó un rendimiento deficitario, en comparación con el grupo control. Los pacientes mostraron una hiperactivación en cerebelo, corteza parietal y corteza prefrontal. Monchi y cols (2004) estudiaron los cambios en la actividad cerebral, durante la realización de una tarea de funcionamiento ejecutivo (WCST). Los pacientes, en comparación con los controles, presentaron un

aumento o disminución en la actividad cortical a nivel frontal y parietal, relacionado con el tipo de feedback suministrado a lo largo de la prueba (positivo vs negativo). Además, tal y como ocurriera en los trabajos de aprendizaje procedimental, los cambios en la actividad cortical se producen en ausencia de activación en el estriado, que sí fue observada en sujetos sanos. Por su parte, Grossman y cols., (2003), recurrieron a técnicas de RMf para estudiar la comprensión de oraciones. A pesar de que pacientes y controles no se diferenciaron en la comprensión de oraciones complejas, el grupo de EP mostró un patrón de activación cerebral diferente. Los pacientes presentaron una mayor activación de la corteza temporo-parietal posterior izquierda, frontal inferior derecha y parietal derecha. Asimismo, se observó una reducción de la actividad a nivel del estriado en las oraciones cuya ejecución dependió más de la memoria de trabajo (oraciones de mayor longitud), junto con una reducción de la actividad en la corteza prefrontal medial anterior derecha y temporal posterior lateral derecha (en todas las oraciones).

En resumen, las aportaciones de los estudios de neuroimagen funcional muestran que los pacientes con EP, presentan mayoritariamente un aumento de la actividad cortical, que generalmente se asocia con una hipoactivación en las estructuras del estriado. Esta activación diferencial, en comparación con los sujetos sanos, parece reflejar la puesta en marcha de mecanismos compensatorios, ante el descenso de la actividad en los ganglios basales. Dichos mecanismos, probablemente dependan del grado de progresión de la enfermedad y de que la afectación neurológica se limite a las estructuras sucorticales, o implique también a la corteza cerebral.

II. APARTADO EXPERIMENTAL

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

La enfermedad de Parkinson ha despertado un enorme interés científico desde que fuera descrita por primera vez por James Parkinson en 1817. Tras una larga época en la que se investiga la sintomatología motora y su abordaje terapéutico, en la década de los 70 comienzan a aparecer investigaciones interesadas en comprender también una serie de síntomas cognitivos que, si bien no eran tan espectaculares como los motores, podían incidir también de forma importante en la calidad de vida de los pacientes.

Transcurridos más de 30 años, cabría esperar que esté todo dicho en cuanto al perfil neuropsicológico asociado a la EP. Sin embargo, tal y como hemos visto en el Marco Teórico del presente trabajo, muchas cuestiones permanecen aún abiertas. A pesar del enorme volumen de trabajos publicados en este campo, los hallazgos obtenidos son considerablemente variables, resultando en muchas ocasiones contradictorios. Este hecho resulta especialmente llamativo en el caso de las funciones ejecutivas, funciones mnésicas y funciones lingüísticas.

Aunque en la actualidad tiende a asumirse de forma general que los pacientes con EP presentan alteraciones en las funciones ejecutivas, la realidad de los resultados obtenidos hasta la fecha muestra que esto no siempre se ha visto confirmado. Exceptuando algún instrumento específico, los resultados obtenidos utilizando diferentes pruebas vinculadas al funcionamiento ejecutivo han resultado más heterogéneos de lo esperado. Por otra parte, en lo que respecta a las funciones mnésicas, tradicionalmente se ha considerado que el perfil de afectación se caracteriza por un déficit de adquisición y recuperación espontánea de la información, relacionándolo, por tanto, con la patología frontal. Sin embargo, algunos aspectos deben ser considerados en este sentido: esta afirmación se sustenta fundamentalmente en el estudio de la memoria verbal, siendo escasamente estudiada la capacidad de aprendizaje visual. Además, investigaciones relativamente recientes han cuestionado la hipótesis tradicional del perfil de afectación de la memoria, al encontrar que los pacientes con EP también pueden presentar déficits incluso cuando se suministran ayudas externas que faciliten el recuerdo. En cuanto a las funciones lingüísticas, éstas han sido menos estudiadas, en comparación con otras funciones cognitivas, y los resultados obtenidos hasta la fecha no permiten establecer conclusiones definitivas. En lo referente a la producción verbal, los

pacientes con EP tienden a presentar una ejecución deficitaria, aunque los resultados dependen del tipo de tarea empleada. En cuanto a la comprensión lingüística, se ha informado de alteraciones en tareas complejas, generalmente interpretadas como una consecuencia de la disminución de diferentes recursos cognitivos. Sin embargo, existen también datos que señalan que los déficits no son dependientes del nivel de complejidad y que muestran una escasa relación con posibles factores explicativos como el estado de la memoria de trabajo o la velocidad de procesamiento.

Una de las razones de la importante inconsistencia en los resultados obtenidos hasta la fecha, es la dificultad que supone el abordaje de una patología neurológica tan heterogénea como la EP. Además, en la mayoría de los casos, los estudios de la afectación cognitiva han obviado el hecho de que nos encontramos ante una enfermedad degenerativa y, por lo tanto, en progresión. A pesar de la enorme bibliografía disponible en el campo de la neuropsicología de la EP, en la mayoría de las investigaciones se recurrido a muestras de pacientes heterogéneas en cuanto al grado de afectación neurológica. En este sentido, son escasos los trabajos que han comparado el rendimiento cognitivo de los pacientes en diferentes estadios de la enfermedad. Este procedimiento de investigación puede resultar de especial relevancia, en la medida que permitiría determinar las fases de la enfermedad en las que comienzan a aparecer las alteraciones cognitivas y qué funciones tienden a verse afectadas de forma más temprana.

Otro aspecto relevante se refiere a la posible relación entre los síntomas neurológicos asociados a la EP y la presencia de alteraciones en las diferentes funciones cognitivas. Los pacientes pueden presentar importantes diferencias en cuanto al tipo de sintomatología motora predominante (rigidez, temblor en reposo, alteraciones posturales) y algunas investigaciones sugieren que dichos síntomas se asocian con distintos procesos fisiopatológicos. Considerando este hecho, el estudio de la relación entre los síntomas cognitivos y el tipo de sintomatología neurológica, podría aportar datos de interés que ayuden a interpretar los procesos neurológicos subyacentes a los déficits cognitivos asociados a la EP.

En cuanto a las investigaciones que han puesto en relación las funciones cognitivas con datos de neuroimagen, los estudios con RM estructural muestran que los pacientes con EP pueden presentar atrofia que no se limita a las estructuras de los ganglios basales, encontrándose afectadas también otras regiones subcorticales y de la corteza cerebral. En este sentido, la formación hipocampal y estructuras temporomediales están entre las regiones cerebrales más estudiadas, relacionándose con el estado de la memoria declarativa. Sin embargo, no existen investigaciones que hayan combinado la realización de estudios cognitivos amplios con estudios de RM, lo que podría permitir la obtención de posibles indicadores cerebrales del grado de afectación de la enfermedad y el consecuente deterioro cognitivo.

Nuestro propósito es superar algunas de las dificultades que, hasta la fecha, han marcado la investigación de la EP en el campo de la neuropsicología. Para ello, hemos optado por seleccionar una muestra de pacientes bien definida en cuanto a sus características clínicas y agruparlos en función del grado de progresión de la enfermedad. En concreto, hemos formado dos grupos de pacientes en función del estadio de la enfermedad: pacientes en fase temprana, en la que los síntomas motores son unilaterales, o bilaterales leves pero sin afectación del equilibrio; y pacientes en fase avanzada, con síntomas bilaterales moderados-graves, acompañados de ciertas alteraciones posturales. Por otro lado, realizaremos un estudio cognitivo amplio, que nos permita conocer el estado de múltiples dominios cognitivos y sus componentes principales. De esta forma, pretendemos poder establecer las posibles relaciones entre los diversos dominios y avanzar en el esclarecimiento de la naturaleza de los déficits observados. Además, estudiaremos la asociación entre el perfil de afectación y las características clínicas propias de la patología, así como la relación con los cambios morfológicos en diferentes estructuras cerebrales, evidenciados en resonancia magnética.

En resumen, los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Establecer del perfil de afectación neuropsicológica en la EP en pacientes con distinto grado de afectación neurológica, con el fin de determinar qué funciones se ven afectadas más tempranamente, y qué alteraciones aparecen en los estadios avanzados.
- 2) Relacionar las alteraciones observadas con las características clínicas asociadas a la patología, esto es, síntomas motores cardinales, edad de inicio y años de evolución de la enfermedad.
- 3) Relacionar los déficits cognitivos con medidas, a partir de imágenes de RM, del volumen de algunas estructuras cerebrales (núcleo caudado, hipocampo) y la atrofia cerebral general (ventrículos laterales).

2. MÉTODO

2.1. SUJETOS

2.1.1. Estudio Neuropsicológico

En el estudio neuropsicológico participaron un total de 63 sujetos, de los cuales 43 eran pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson Idiopática y 20 eran controles neurológicamente sanos. La muestra de pacientes fue remitida desde la Consulta Monográfica de Patología Extrapiramidal, perteneciente al Servicio de Neurología del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC). Todos los pacientes cumplían con los Criterios Clínicos del UK Parkinson Disease Society Brain Bank para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (Hughes y Cols., 1992) (tabla 3). Fueron excluidos aquellos que cumplían con los criterios para el diagnóstico de demencia según el DSM-IV y/o habían obtenido una puntuación inferior a 24 en el MMSE (Folstein et al., 1975). Se cumplimentaron las siguientes escalas a partir del examen neurológico:

Escala de estadios de la enfermedad de Parkinson

Esta escala permite establecer la severidad de la enfermedad de Parkinson (Hoehn y Yahr, 1967). Los diferentes estadios de la enfermedad son clasificados de I (enfermedad leve y unilateral) a V (dependencia de la silla de ruedas o incapacidad para desplazarse sin asistencia) (Tabla 13).

Tabla 13: Clasificación por estadios de Hoehn y Yahr

Estadio I: Enfermedad exclusivamente unilateral
Estadio II: Afectación bilateral sin alteración del equilibrio
Estadio III: Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural pero físicamente independiente
Estadio IV: Incapacidad grave: aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda
Estadio V: Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

Fue desarrollada por S. Fahn y RL. Elton (1987) con el objetivo de proporcionar a los expertos un instrumento que permita la valoración detallada de los aspectos

motores y comportamentales de la EP, siendo sensible al empeoramiento o evolución de la enfermedad (ver anexo 1). En la actualidad, la UPDRS es considerada como un instrumento válido para medir el grado de afectación de la EP (Martínez-Martín et al., 1994), siendo la escala más usada en estudios clínicos. En nuestro estudio utilizamos la subescala III (exploración motora), que valora la presencia y gravedad de los síntomas motores asociados con la enfermedad, con un rango de puntuaciones que oscila entre 0 y 108 (a mayor puntuación más deterioro). Algunos de los aspectos que evalúa son el temblor en reposo (ítem 20), la rigidez (ítem 22), la inestabilidad postural (ítem 30) y la bradicinesia (ítem 31), considerados los síntomas cardinales de la EP (ver anexo 1).

Escala de Schwab & England

Refleja la capacidad del paciente para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. La valoración de esta escala va de 100% que indica que el paciente es completamente independiente a 0%, indicativo de dependencia absoluta (Schwab y England 1969).

La muestra de pacientes fue distribuida en dos grupos en función del grado de evolución de la enfermedad (estadios de Hoehn y Yahr). Se consideró EP en fase temprana (EP-t) a aquellos pacientes que se encontraban en un estadio I o II y EP avanzado (EP-a) aquellos que se situaban en un estadio III o IV. De la muestra total de pacientes, formada por 43 sujetos, 25 fueron asignados al grupo de EP temprano (7 en estadio I; 18 en estadio II) y 18 al grupo de EP avanzado (17 en estadio III; 1 en estadio IV). En la tabla 14 se detallan las puntuaciones obtenidas por ambos grupos en las distintas escalas neurológicas. En el momento de la evaluación todos los pacientes recibían tratamiento farmacológico antiparkinsoniano con Levodopa y/o agonistas dopaminérgicos.

Tabla 14: Características neurológicas de la muestra de pacientes.

	EP temprano (n=25)		EP avanzado (n=18)	
	Media (Dt)	Rango	Media (Dt)	Rango
Edad de inicio	50,48 (10,91)	34-69	51,44 (6,59)	38-62
Años de evolución	5,84 (5,70)	1-24	11,72 (5,63)	3-23
UPDRS III (EM)	21,26 (11,04)	7-45	38,81 (10,10)	23-62
Schwab & England	92,50 (5,32)	80-100	78,06 (10,54)	50-90

Todos los sujetos que formaban el grupo control estaban neurológicamente sanos. Ninguno de ellos presentaba antecedentes de accidentes cerebro vasculares (ACVs), traumatismos craneoencefálicos (TCE), trastornos psiquiátricos o de abuso de sustancias. Pacientes y controles se emparejaron por edad, preferencia manual y años de estudio. Se mantuvo una proporción similar en la distribución del sexo (Tabla 15).

Tabla 15: Características demográficas de la muestra total.

	Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)	F	p
Edad [M(Dt)]	60,85 (12,26)	56,32 (10,05)	63,17 (7,64)	2,528	NS
Edad [Rango]	36-78	40-73	42-75	-	-
Sexo	9/11	14/11	10/8	-	-
Preferencia manual	20 diestros	25 diestros	18 diestros	-	-
Años de estudio	8,55 (2,73)	8,64 (3,07)	6,83 (1,82)	2,851	NS

Nota. Sexo: razón hombres/mujeres

2.1.2. Estudio de neuroimagen

De la muestra total de pacientes con EP, formada por 43 sujetos, 17 participaron en el estudio de resonancia magnética. 11 pacientes pertenecen al grupo en estadio temprano (3 en estadio I y 8 en estadio II) y 6 al de EP avanzado (5 en estadio III y 1 en estadio IV). Todas las imágenes fueron adquiridas según un protocolo de investigación. No se contó con grupo de control para el estudio de resonancia magnética.

2.2. MATERIAL

2.2.1. Pruebas Neuropsicológicas

A continuación se describirán, agrupadas por funciones, cada una de las pruebas utilizadas en esta investigación. La clasificación que se presenta obedece al objetivo principal por el que fue escogido cada uno de los instrumentos. Sin embargo, dado que muchas pruebas valoran a la vez distintas funciones cognitivas, algunos de los instrumentos seleccionados podrían incluirse en más de un apartado (tabla 16).

Se diseñó un protocolo de evaluación amplio con el fin valorar en profundidad distintos dominios y subcomponentes cognitivos. Asimismo, la selección de pruebas propuesta permite estudios comparativos y de la relación existente entre las distintas

funciones cognitivas. Finalmente, dado que la EP es una patología que se caracteriza por la presencia de síntomas como la rigidez o el temblor, se escogieron instrumentos de valoración con escasa demanda motora. En aquellas pruebas en que fue necesario se llevaron a cabo procedimientos para controlar el posible efecto de dicha sintomatología.

Tabla 16: Listados de pruebas neuropsicológicas agrupadas por funciones

Screening global: Estado cognitivo general y estado de ánimo
<i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i> Subtest Información (<i>WAIS-III</i>) Inventario de Depresión de Beck (<i>BDI</i>)
Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo
Tarea de Tiempos de reacción (<i>PC-Vienna System</i>) <i>Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)</i> Test de Dígitos (<i>WMS-III</i>) Test de Localización Espacial (<i>WMS-III</i>)
Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas
Test del Juicio de Orientación de Líneas (<i>JLOT</i>) Test de Reconocimiento de Caras (<i>FRT</i>) Test de Construcción de Cubos (<i>WAIS-III</i>)
Funciones ejecutivas
Test de <i>Stroop</i> Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (<i>WCST</i>) Test de Fluidez Verbal ante Consignas
Aprendizaje y memoria
Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (<i>TAVEC</i>) <i>8/30 Spatial Recall Test (8/30 SRT)</i> Torre de Hanoi (TH)
Funciones lingüísticas
Test de Denominación Acciones y Sustantivos (<i>TDAS</i>) Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (<i>TGAAS</i>) Test de Resolución de Anáforas (<i>TRA</i>) Test de Comprensión de Oraciones de Relativo (<i>TCOR</i>)

2.2.1.1. Screening global: Estado cognitivo general y estado de ánimo

Mini-Mental State Examination (MMSE)

El MMSE es una prueba corta, tipo screening, utilizada para valorar el estado cognitivo general de los sujetos. Mide orientación temporo-espacial, atención/concentración, memoria, lenguaje y habilidades constructivas. Se utilizó una traducción al castellano de la versión original de Folstein y cols. (1975). La puntuación máxima es de 30 y se considera que una puntuación inferior a 24 es sugestiva de deterioro cognitivo.

Subtest Información (WAIS-III)

Es un subtest de tipo verbal de la adaptación al castellano de la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler III (*WAIS-III*; Wechsler, 1997a). La prueba consta de 28 preguntas presentadas de forma oral que indagan en el conocimiento que posee el sujeto acerca de aspectos de carácter general (hechos comunes, objetos, lugares, personajes históricos).

Este subtest es una de las pruebas del *WAIS-III* más relacionada con la inteligencia general o factor “g”, siendo su correlación con el C.I. total de 0,78. Es un instrumento cuyo rendimiento se ve poco afectado en pacientes que han sufrido daño cerebral.

Inventario de Depresión de Beck (BDI)

El BDI (Beck et al., 1961) es un cuestionario de auto-evaluación de sintomatología depresiva. Recurrimos a la versión de C. Vázquez y J. Sanz (1997) adaptada y validada en población española. El cuestionario está compuesto por 21 ítems con cuatro alternativas de respuesta cada uno. Por cada grupo de afirmaciones el sujeto debe elegir aquella que mejor describa su estado anímico durante la última semana, incluyendo el día en que cumplimenta el cuestionario. La puntuación para cada ítem oscila entre 0 y 3, por lo que la valoración total del inventario varía de 0 a 63 puntos, donde 0 indica normalidad y una puntuación superior a 9 es sugestiva de depresión.

2.2.1.2. Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo

Tarea de Tiempos de reacción (*PC-Vienna System*)

Se ha utilizado la Unidad de Reacción del *PC-Vienna System* (Schuhfried, 1992), que permite la presentación de estímulos visuales (luz roja y luz amarilla) y auditivos (un tono). La prueba registra, con una precisión de milisegundos, el tiempo de decisión (TD), el tiempo motor (TM) y el tiempo de reacción o total (TR), que es la suma de los dos anteriores (figura 5). Se considera tiempo de decisión al periodo que transcurre desde que se presenta el estímulo *target* hasta que el sujeto inicia el movimiento para responder. Por su parte, el tiempo motor es el periodo que va desde que se inicia el movimiento hasta que se presiona el botón de respuesta. La prueba también contabiliza el número de aciertos, los errores de decisión (desplazar el dedo sin responder, cuando el estímulo es incorrecto), las respuestas incorrectas (responder ante un estímulo incorrecto) y las no respuestas (no responder ante el estímulo correcto)

Se presentan 80 estímulos que pueden ser de siete clases diferentes en función de las combinaciones de los elementos visuales y auditivos de la Unidad de Reacción. Todos los estímulos duran dos segundos, ya sea un elemento simple (p.e. luz amarilla) o la combinación de varios elementos (p.e. Luz roja y tono a la vez). El sujeto debe responder únicamente al estímulo “luz roja” que aparece en cuarenta ocasiones.



Figura 5: Tarea de Tiempos de reacción (*PC-Vienna System*)

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

El PASAT consiste en la presentación aleatoria de 60 dígitos, en formato auditivo y con un intervalo de tiempo constante. En la versión original (Gronwall,

1977), se le pide al paciente que sume cada dígito que escucha con el inmediatamente anterior. Se ha encontrado que el rendimiento en esta tarea, siendo dependiente de la velocidad de procesamiento, se ve influenciado por la edad (especialmente a partir de los 50 años) y el nivel educativo (Lezak et al., 2004). Considerando las características de la muestra, para el presente estudio se optó por un tiempo de presentación lento (3 segundos) y se decidió suprimir el componente de cálculo. El sujeto debe decir si el último número que ha escuchado es mayor o menor que el que le precede, contabilizándose el número total de respuestas emitidas correctamente. Esta prueba permite obtener una medida de memoria de trabajo y mantenimiento atencional (Lezak et al., 2004)

Test de Dígitos (*WMS-III*)

Esta prueba forma parte de la Escala de Memoria de Wechsler III (*WMS-III*; Wechsler, 1997b). Consta de dos partes: Dígitos Directos y Dígitos Inversos. La tarea consiste en la presentación oral de secuencias numéricas aleatorias de longitud creciente, que el sujeto ha de repetir en el mismo orden (Dígitos Directos) o en orden inverso (Dígitos Inversos). Las secuencias en orden directo permiten obtener una medida de la amplitud de la memoria de trabajo, mientras que las series en orden inverso lo hacen del componente de uso o manipulación de la información.

Test de Localización Espacial (*WMS-III*)

Forma parte de la Escala de Memoria de Wechsler III (*WMS-III*; Wechsler, 1997b). Es la versión visoespacial del Test de Dígitos y consta de dos partes: Localización espacial en orden directo y en orden inverso. En este caso el examinador señala, en un orden determinado, unos cubos colocados sobre un tablero y el sujeto debe repetir la secuencia en el mismo orden o en orden opuesto. Al igual que en el Test de Dígitos, la longitud de las secuencias aumenta de forma progresiva. Para cada parte se contabiliza el número de secuencias repetidas correctamente. Tal y como ocurre con la versión verbal, las secuencias en orden directo e inverso permiten medir la amplitud y el uso de la memoria de trabajo visoespacial respectivamente.

2.2.1.3. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas

Test del Juicio de Orientación de Líneas (*JLOT*)

Se utilizó la forma H del *JLOT* de Benton et al (1983). La prueba consta de 30 ítems. En cada uno de ellos se muestran dos líneas “estímulo” y once líneas más dispuestas en semicírculo, que son las posibles respuestas (figura 6). La tarea del sujeto consiste en indicar que líneas dispuestas en semicírculo se encuentran en la misma orientación que las dos líneas “estímulo”. En esta ocasión se optó por una versión reducida, en la que se seleccionaron los 15 primeros ítems de la prueba. Se contabiliza el número de respuestas correctas (acierto de las dos líneas del estímulo), otorgándose un punto por cada una de ellas (puntuación máxima: 15). Una ejecución deficitaria en esta prueba indica deterioro del procesamiento visoespacial y se ha relacionado con la afectación parietal derecha (Strauss et al., 2006).

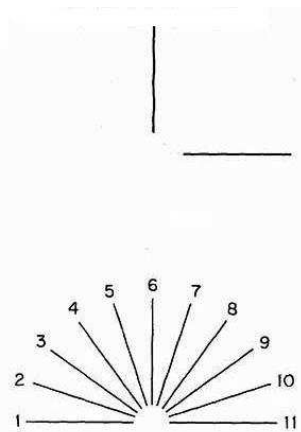


Figura 6: Test de Juicio de Orientación de Lineal (*JLOT*)

Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*)

La prueba, diseñada por Benton et al. (1983), consta de 22 ítems, cada uno de los cuales incluye siete fotografías de rostros no familiares. Una de las fotos es el estímulo, mientras que las restantes son las posibles respuestas. En los seis primeros ítems el sujeto debe encontrar, entre las seis alternativas posibles, una única fotografía que sea idéntica al estímulo. En cambio, en los 16 ítems siguientes, debe realizar tres emparejamientos por cada estímulo, considerando que aunque son fotos del mismo rostro, en esta ocasión no son idénticas, sino que son fotos tomadas en distinto ángulo y/o iluminación.

Esta prueba está diseñada en orden de dificultad creciente y contempla dos posibles formas de administración: completa y reducida. En la versión completa el sujeto debe responder a los 22 ítems que forman la prueba, obteniendo un punto por cada emparejamiento correcto (puntuación máxima: 54). La versión reducida supone la administración de los seis primeros ítems, en los que el sujeto debe encontrar la fotografía idéntica y 7 ítems de los 16 restantes, en los que debe realizar tres emparejamientos por estímulo (puntuación máxima: 27). En la presente investigación se optó por la versión reducida de esta prueba. El FRT permite obtener una medida de procesamiento visoperceptivo, considerándose un instrumento sensible al daño cerebral posterior derecho (Lezak et al., 2004)

Test de Construcción de Cubos (*WAIS-III*)

Es uno de los subtest incluidos en el *WAIS-III* (Wechsler, 1997b). El sujeto cuenta con nueve cubos de color rojo y blanco (dos caras rojas, dos blancas y dos divididas en diagonal, una mitad roja y la otra blanca) (figura 7) y debe reproducir un modelo cuya dificultad se incrementa progresivamente desde los diseños más simples con sólo dos cubos hasta los más complejos en los que son necesarios los nueve cubos. La prueba incluye 14 ítems: 2 de dos cubos, 7 de cuatro cubos y 5 de nueve cubos. En condiciones normales la prueba se inicia en el elemento 5 y si el sujeto no obtiene la máxima puntuación en los ítems 5 y 6 se aplican los elementos anteriores en orden inverso hasta que realice correctamente dos diseños consecutivos.

Esta prueba se considera una medida de organización visoespacial y visoconstructiva. Un rendimiento deficitario se ha asociado con lesiones en las áreas posteriores del hemisferio derecho, particularmente con la región parietal (Warrington et al., 1986).



Figura 7: Test de Construcción de Cubos

Para la valoración de la ejecución se utilizaron dos procedimientos diferentes: por un lado se empleo el procedimiento estandar, exceptuando la concesión de bonificaciones por tiempo. En segundo lugar, con el objetivo de reducir aún más las limitaciones temporales se prolongó el tiempo límite por cada estímulo. Además, se contabilizó el número de cubos colocados correctamente en el tiempo estándar de la prueba (Cuatro cubos 60 seg./Nueve cubos 120 seg.), en el tiempo extendido (transcurrido un minuto adicional) y en el tiempo prolongado (transcurridos los dos minutos adicionales). Dado que la prolongación del tiempo límite por estímulo supone un aumento significativo en la duración de la prueba se decidió realizar una selección de ítems, escogiendo 3 diseños de cuatro cubos (diseños 5, 7 y 9) y tres de nueve cubos (diseños 10, 11 y 12).

2.2.1.4. Funciones ejecutivas

Test de *Stroop*

Se recurrió a la versión de Golden (1978) que consta de tres láminas diferentes, cada una con 100 estímulos distribuidos en cinco columnas. En la primera lámina el sujeto debe leer nombres de colores (rojo, verde, azul) impresos en tinta negra, que se repiten de forma aleatoria. La segunda lámina consta de series de secuencias de cuatro “x” (XXXX) impresas con los tres colores utilizados en la lámina 1. El sujeto debe nombrar el color en la que están impresas las cruces. La tercera lámina esta formada por nombres de colores que no coinciden con la tinta en la que están impresos. Es la condición de interferencia y, en esta ocasión, el sujeto debe nombrar el color de la tinta en la que están impresas las palabras.

La administración, puntuación y corrección se realizó siguiendo las indicaciones del autor (Golden, 1978). El sujeto cuenta con 45 segundos por cada lámina y se le indica que ejecute la tarea lo más rápido posible. Se contabiliza el número de respuestas correctas y los errores corregidos a la orden (ante la advertencia del examinador). Además, se calcula un índice de interferencia, obtenido a partir de las siguientes fórmulas:

$$\text{Puntuación esperada (PE)} = \frac{\text{Aciertos lámina 1} \times \text{aciertos lámina 2}}{\text{Aciertos lámina 1} + \text{aciertos lámina 2}}$$

Índice de Interferencia = aciertos lámina 3 - PE

Esta prueba permite obtener una medida de velocidad de procesamiento y sensibilidad al afecto Stroop (Stroop, 1935) que se observa en la lámina 3 y el índice de interferencia. Este efecto ha sido interpretado como un déficit en la inhibición de respuestas, dificultades en la atención selectiva y alteración en la capacidad de concentración (Lezak et al., 2004).

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Se recurrió a la versión de Heaton (1981), en la que se representan cuatro tarjetas estímulo: un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules. El sujeto cuenta con 128 tarjetas similares a las cuatro tarjetas estímulo, pero variando en color, forma y número (figura 8). La tarea consiste en emparejar cada una de las tarjetas del set con uno de los estímulos. Al suministrar las instrucciones de la prueba únicamente se indica que cada vez que se coloque una tarjeta, el sujeto escuchará decir las palabras “correcto” o “incorrecto”. Existen tres criterios de clasificación de las tarjetas que se repiten según el orden siguiente: color, forma, número, color, forma número. El cambio de criterio se produce cada vez que el sujeto consigue emparejar, de forma consecutiva, diez tarjetas correctamente, interrumpiéndose la prueba cuando se hayan completado las seis categorías o utilizado las 128 tarjetas.



Figura 8: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin

En la presente investigación se recurrió a la versión informatizada de esta prueba. En la pantalla del ordenador se presentan las cuatro tarjetas estímulo y el sujeto, mediante el uso del ratón, debe ir emparejando cada una de las 128 tarjetas del set. Cada

vez que coloca una tarjeta es el programa informático el que dirá “correcto” o “incorrecto”. Se consideró la posibilidad de que se produjeran errores con el uso del ratón, derivados de los síntomas motores. Por este motivo, el evaluador le indicaba al sujeto que debía señalar la tarjeta estímulo con la que deseaba realizar el emparejamiento, siendo el examinador el que desplaza el ratón. Se contabiliza el número de tarjetas colocadas correctamente, el número de categorías completadas (máximo 6), los errores perseverativos y las respuestas de nivel conceptual. Se considera errores perseverativos al número de veces que el sujeto persiste en la respuesta siendo incorrecta. La respuesta de nivel conceptual es definida como la producción de tres aciertos de forma consecutiva.

El WCST requiere la planificación de estrategias y la habilidad para utilizar el feedback del entorno para cambiar el set mental, orientando la conducta a un objetivo. Un rendimiento deficitario en esta prueba se ha relacionado con el daño frontal, especialmente de la corteza dorsolateral (Strauss et al., 2006).

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Se administraron tareas de fluidez fonética, fluidez semántica y fluidez de acciones. Como prueba de fluidez fonética se aplicó el *Controlled Oral Word Association Test (COWAT)*; Benton y Hamsher, 1989) que consiste en la evocación del mayor número de palabras que comiencen por una determinada letra (F, A y S). No se consideran válidos los nombres propios, los números, ni los derivados. En la tarea de fluidez semántica el sujeto debe decir todos los animales que se le ocurran. Por su parte, en la prueba de fluidez de acciones se recurrió a la propuesta de Piatt et al. (1999a). En esta ocasión el sujeto debe evocar el mayor número de palabras que indiquen cosas que la gente hace. Se consideran errores la producción de verbos incluidos en una oración (por ejemplo, “bailar un vals”, en lugar de “bailar”) y la repetición del mismo verbo con distintas terminaciones (por ejemplo, se consideraría correcto “bailar”, no pudiendo decir además, “bailé” o “bailando”). El sujeto cuenta con un minuto para cada una de las tareas de fluidez verbal.

Se contabilizó el número de respuestas correctas, así como la cantidad de intrusiones (incumplimiento de las normas) y perseveraciones (palabras repetidas). Además, en las pruebas de fluidez fonética y semántica se analizaron las estrategias de

producción siguiendo la propuesta del grupo de Troyer (1997, 2000) y Robert (1998). Para cada tarea se calcularon los siguientes índices: número de agrupaciones, número de saltos y tamaño medio de las agrupaciones. Se considera agrupación a la generación sucesiva de al menos dos palabras dentro de una misma subcategoría fonológica o semántica. Por su parte, los saltos son las transiciones entre agrupaciones, incluyendo las palabras aisladas (por ejemplo, si un sujeto ha generado tres agrupaciones y cuatro palabras aisladas, se contabilizan seis saltos). Finalmente, el tamaño de las agrupaciones se calcula contando a partir de la segunda palabra (por ejemplo, tres palabras forman una agrupación de tamaño 2, etc.).

Mediante estas tareas se evalúa la fluidez de la producción oral. Además, se consideran una medida de flexibilidad cognitiva y de la capacidad para acceder a la información almacenada (Stuss et al., 1998; Lezak et al., 2004). En lo que respecta a las estrategias de producción, diferentes investigaciones han propuesto que el agrupamiento depende del estado de la memoria semántica, mientras que los cambios de agrupación están relacionados con el desarrollo de una estrategia de búsqueda eficaz y de la capacidad para modificar la repuesta en curso (Troyer et al., 1997; 2000)

2.2.1.5. Aprendizaje y memoria

Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (TAVEC)

El *TAVEC* es la adaptación al castellano del *California Verbal Learning Test (CVLT)* (Delis et al., 1987), realizada por Benedet y Alexandre (1998). Consta de tres listas de palabras que se presentan como “listas de la compra”: una lista de aprendizaje (lista A), una de interferencia (lista B), y una de reconocimiento. Las listas A y B están formadas por 16 palabras cada una, pertenecientes a cuatro categorías semánticas, dos de ellas compartidas por ambas listas (categorías compartidas) y otras dos exclusivas de cada una de ellas (categorías no-compartidas). La lista de reconocimiento está compuesta por 44 palabras: las 16 palabras de la lista A y 28 palabras distractoras que pueden pertenecer a las mismas categorías semánticas utilizadas en la fase aprendizaje, estar relacionadas sólo fonéticamente, o no tener ninguna relación aparente con la lista de aprendizaje.

El procedimiento de administración implica la lectura de la lista A hasta un máximo de cinco veces, solicitando la evocación inmediata en cada uno de los ensayos (únicamente se interrumpe la lectura si repite las 16 palabras en dos ensayos consecutivos). A continuación, se lee la lista B y se le pide que la repita. Inmediatamente después se solicita el recuerdo de la lista A, primero por evocación espontánea y luego con la ayuda de claves semánticas. Transcurridos 30 minutos, se solicita de nuevo el recuerdo, por evocación espontánea y con la ayuda de claves, de la lista A. Finalmente, se administra la prueba de reconocimiento en la que ha de reconocer las 16 palabras de la lista A entre las 44 que forman la tercera lista.

Se contabiliza el número de ensayos de aprendizaje (lista A). Además, en cada uno de los ensayos de aprendizaje y recuerdo se registran los siguientes aspectos: número de palabras recordadas, número de palabras recordadas en el mismo orden que han sido escuchadas (estrategias seriales), número de palabras recordadas agrupadas por categorías (estrategias semánticas), intrusiones y perseveraciones. En el ensayo de reconocimiento se contabilizan los aciertos, los falsos positivos y las omisiones. Además, se calcularon índices de la mejora que se produce en el rendimiento tras la administración de las claves semánticas y del reconocimiento, mediante la siguiente fórmula general:

$$\text{Mejora del rendimiento} = \frac{\text{Recuerdo guiado} - \text{recuerdo por evocación espontánea}}{\text{Recuerdo guiado}} \times 100$$

Por otra parte, se calcularon los índices de interferencia proactiva (efecto de la lista A sobre el recuerdo inmediato de la lista B) e interferencia retroactiva (efecto de la lista B sobre el recuerdo a corto plazo de la lista A, con respecto al último ensayo de aprendizaje). Las formulas son las siguientes:

$$\text{Índice de interferencia retroactiva} = \frac{\text{Ensayo 5 lista A} - \text{CP}}{\text{Ensayo 5 lista A}} \times 100$$

$$\text{Índice de interferencia proactiva} = \frac{\text{Ensayo 1 lista A} - \text{lista B}}{\text{Ensayo 1 lista A}} \times 100$$

8/30 Spatial Recall Test (8/30 SRT)

Para diseñar esta prueba, partimos del *7/24 Spatial Recall Test*, una tarea de aprendizaje visoespacial diseñada por Barbizet y Cany (1968) y modificada por Rao et al (1984). En el *7/24 SRT* se utilizan dos láminas (lámina A, B) con una matriz de cuadrículas rectangulares (6x4 casillas) y siete círculos negros distribuidos por la cuadrícula, cuya localización debe ser reproducida en una tercera lámina con la matriz en blanco. Existe una versión de mayor dificultad (*10/36 SRT*) en la que se amplía a una matriz de 6x6 y se utilizan diez fichas. A partir de la experiencia de nuestro grupo en el uso de este instrumento con diferentes patologías, decidimos diseñar el *8/30 SRT*, una versión de dificultad intermedia. En ella se optó por una matriz de 6x5, con ocho círculos (figura 9).

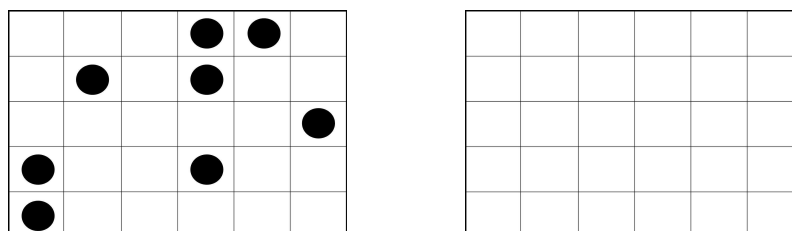


Figura 9: *8/30 Spatial Recall Test (8/30 SRT)*

En cuanto al procedimiento de administración, la prueba comienza con la realización de hasta cinco ensayos de aprendizaje con la lámina A (se interrumpe si reproduce la lámina correctamente dos veces consecutivas). En cada ensayo se presenta la lámina durante 10 segundos y, a continuación, el sujeto debe reproducir el diseño sobre la matriz en blanco. Se realiza después un ensayo de interferencia, presentando una segunda lámina que contiene un diseño diferente (lámina B), seguido de un ensayo en el que debe reproducir de memoria de la lámina A. Transcurridos 30 minutos se vuelve a solicitar la reproducción del mismo diseño A. Seguidamente, se administra una prueba de reconocimiento, no incluida en la versión original, en la que el sujeto debe identificar la lámina A entre cuatro alternativas posibles que se presentan dos veces consecutivas en diferente orden.

Se contabiliza el número de ensayos necesarios, aciertos en cada uno de los ensayos de aprendizaje de la lámina A (fichas colocadas correctamente) y lámina B, así como en los ensayos de recuerdo demorado y reconocimiento. Además, se calcularon

los índices de interferencia proactiva (efecto del aprendizaje de la lámina A sobre el recuerdo inmediato de la lámina B) e interferencia retroactiva (efecto de la lámina B sobre el recuerdo a corto plazo de la lámina A, con respecto al último ensayo de aprendizaje). Las fórmulas de los índices son las siguientes:

$$\text{Índice de interferencia proactiva} = \frac{\text{Ensayo 1 lámina A} - \text{lámina B}}{\text{Ensayo 1 lámina A}} \times 100$$

$$\text{Índice de interferencia proactiva} = \frac{\text{Ensayo 5 lámina A} - \text{CP}}{\text{Ensayo 5 lámina A}} \times 100$$

Torre de Hanoi

La TH (Simon, 1975) incluye tres clavijas verticales dispuestas en un tablero y una serie de fichas rectangulares, de distinto tamaño, ordenadas de mayor a menor en la primera clavija. El objetivo consiste en desplazar las fichas, en el menor número de movimientos posibles, desde la primera clavija hasta la que se encuentra en tercera posición, teniendo que quedar dispuestas de la misma forma que en el punto de partida (de mayor a menor). El sujeto tiene que tener presentes dos reglas que no puede incumplir: la primera es que debe mover las fichas de una en una y, por tanto, una vez haya cogido una debe colocarla en alguna de las clavijas antes de coger la siguiente (error tipo A). La segunda regla es que nunca puede colocar una ficha encima de otra de menor tamaño (error tipo B).

En cuanto al procedimiento, la prueba incluye una fase de entrenamiento con tres fichas. Esta fase consta de un máximo de tres ensayos, suspendiéndose la prueba cuando se consigue realizar dos ensayos consecutivos con éxito. Una vez superada la fase de entrenamiento se continúa con la fase de evaluación, en la que se incluyen cuatro fichas. Esta consta de cinco ensayos de aprendizaje.

Con el fin de restringir el tiempo total de administración se limita el número de movimientos por cada ensayo (Saint-Cyr et al., 1988), en ningún caso se restringe el tiempo que emplea el sujeto para realizar los movimientos. En la fase de entrenamiento se permiten un máximo de 25 movimientos por ensayo, mientras que en la fase de evaluación el límite está en 50 movimientos. Por cada ensayo se puntúan: el número de movimientos, el tiempo invertido y el número de veces que se incumplen cada una de

las reglas (errores tipo A y B). Además, se contabiliza el número de ensayos finalizados con éxito a lo largo de la curva de aprendizaje.

La torre de Hanoi requiere la generación de estrategias para su resolución, siendo necesario generar subobjetivos y realizar movimientos contra-intuitivos. Por ello, además de la capacidad de planificación, evalúa la inhibición de la respuesta predominante (conflicto objetivo vs. subobjetivos) (Goel y Grafman, 1995). Un rendimiento alterado en esta prueba se ha asociado con lesiones anteriores. Además, se ha encontrado que pacientes con lesiones frontales izquierdas y temporales derechas rinden peor en esta prueba, en comparación con sujetos sanos y pacientes con lesiones frontales derecha y temporales izquierdas (Lezak et al., 2004).

2.2.1.6. Funciones lingüísticas

Las funciones lingüísticas fueron evaluadas mediante una batería de pruebas diseñada gracias a un proyecto de colaboración entre las Áreas de Psicobiología y Psicología Básica de la Universidad de La Laguna. Todas las pruebas fueron elaboradas en soporte informático mediante el uso del software E-Prime v 1.1 (Psychology Software Tools, Inc., 2002).

Test de Denominación Acciones y Sustantivos (TDAS)

Diseñamos una tarea de denominación de estímulos pictóricos por confrontación visual, con el objetivo de valorar la capacidad de los sujetos para evocar la palabra correcta ante la presentación de un estímulo, que bien puede representar un elemento (denominación de sustantivos) o una acción (denominación de acciones).

La tarea de Denominación de Sustantivos consiste en 40 estímulos pictóricos diferenciados en dos grupos, 20 estímulos que representan elementos susceptibles de ser manipulados por el hombre y otros 20 estímulos que representan cosas no susceptibles de manipulación (por ejemplo, elefante, arco-iris, cohete). El grupo de estímulos denominado “sustantivos no manipulables” está formado por elementos de las categorías semánticas: animales, personajes, elementos de la naturaleza, grandes construcciones y medios de transporte. Los estímulos denominados “sustantivos manipulables” pertenecen a las categorías de herramientas, útiles e instrumentos musicales. Sustantivos

manipulables y no manipulables están emparejados en cuanto a frecuencia léxica según el Diccionario de Frecuencia Léxica de las Unidades Lingüísticas del Castellano (Alameda y Cuetos, 1995).

La mayor parte de los estímulos son dibujos lineales de objetos, en blanco y negro, tomados del trabajo de Cuetos y cols. (1999), en el que se presentan datos normativos, para población de habla Castellana, sobre complejidad visual, porcentaje de acuerdo y frecuencia léxica, de 140 estímulos pictóricos seleccionados de la publicación de Snodgrass y Vanderwart (1980). Otro subgrupo de imágenes fue tomado de la base cedida por “International Picture Naming Project” (<http://crl.ucsd.edu/~aszekely/ipnp/index.html>). Puesto que no se disponía de datos acerca del acuerdo nominal en castellano para estos últimos dibujos, se procedió a realizar un estudio normativo.

Para la presentación de los estímulos utilizamos el software informático E-prime v1.1 (Psychology Software Tools, Inc, 2002). Este sistema permite la presentación computarizada de estímulos visuales y auditivos, así como el registro de los tiempos de reacción con una precisión de milisegundos.

La tarea consiste en evocar, tan rápido como sea posible, el nombre del concepto representado, es decir, el sustantivo correspondiente al dibujo mostrado. Se computan como aciertos, las respuestas correctas emitidas durante los 20 segundos que el estímulo se encuentra presente. Asimismo, se computan aciertos fuera de tiempo, errores y no respuestas. Además, el evaluador registra el tiempo de respuesta del sujeto cuando éste inicia su respuesta. Adicionalmente, se analiza las respuestas incorrectas, distinguiendo entre errores fonológicos (*catana* por *campana*), semánticos (Ej. *oso* por *foca*), perceptivos (*flecha* por *pincel*) y mixtos, que comparten las características de un error perceptivo y semántico (Ej. *barco* por *submarino*).

En cuanto a la tarea de denominación de verbos consiste en la presentación de 20 estímulos pictóricos en los que se ilustran escenas que representan acciones. Cada una está emparejada tanto en frecuencia léxica (Alameda y Cuetos, 1995) como en acuerdo nominal (Cuetos y Alija, 2003) con uno de los sustantivos manipulables y otro de los no manipulables, descritos en la tarea anterior. Los estímulos pictóricos fueron

tomados de Druks y Masterson (2000). Los datos referidos al acuerdo nominal y la frecuencia léxica para las acciones representadas por los dibujos en castellano fueron tomados de Cuetos y Alija, (2003).

El procedimiento de administración y cómputo de respuestas es exactamente igual al descrito para la tarea de denominación de sustantivos, con la excepción de que en esta ocasión, como acierto, se entiende el nombre correcto de la acción representada en el dibujo, es decir, en esta ocasión la respuesta correcta siempre debe ser un verbo en modo infinitivo o gerundio (por ejemplo, comer).

Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica (TGAAS)

Se diseñó una tarea de producción verbal que consiste en la generación de acciones por asociación semántica. A continuación, se expone el procedimiento seguido para la elaboración de la misma.

La prueba está constituida por 30 sustantivos, divididos en tres categorías: sustantivos de acción sin derivados morfológicos, sustantivos de acción con derivados morfológicos y sustantivos cognitivos con derivados morfológicos. Se consideran sustantivos de acción aquellos que están semánticamente asociados a acciones motoras (por ejemplo, “cuchillo-cortar”). Por el contrario, los sustantivos cognitivos implican acciones semánticamente asociadas de tipo mentalista (por ejemplo, “pasado-recordar”). Se definió como sustantivos con derivados morfológicos, a aquellos que permiten que la acción asociada sea una acción derivada de la raíz del sustantivo (por ejemplo, “idea-idear”). Los sustantivos de acción sin derivados morfológicos, no permiten una acción asociada derivada (por ejemplo, ante el sustantivo “campana” no es posible decir “campanear”; las acciones correctas serían “tocar”, “sonar”, etc.).

Los sustantivos cognitivos que permiten acciones semánticamente asociadas no derivadas son escasos. Generalmente, estas acciones se derivan de los propios sustantivos (por ejemplo, “perdón-perdonar”). Por este motivo, la construcción de una cuarta categoría (“sustantivos cognitivos sin derivados morfológicos”) no fue viable.

Los 30 ítems que componen esta prueba fueron seleccionados de una muestra de 193 sustantivos, tras realizar un estudio normativo con 240 sujetos. Los sujetos fueron

instruidos para evocar una acción semánticamente asociada a cada sustantivo. La tarea era auto-aplicada, sin limitación temporal y en formato escrito. Posteriormente, se analizaron las respuestas dadas para cada ítem y se calculó el porcentaje de aparición de cada una de esas respuestas. Se seleccionaron los sustantivos en los que la respuesta mayoritaria era respondida, como máximo, por un 82% de los sujetos. De esta forma, se eliminan aquellos sustantivos que evocan una respuesta más unánime (sustantivos en los que más del 82% de los sujetos responden lo mismo; como por ejemplo, “tijera-cortar”) y, por tanto, más automática.

Además, se seleccionaron aquellos sustantivos en los que el número de respuestas alternativas por ítem era igual o superior a 3. Cada respuesta alternativa debía haber sido proporcionada por un mínimo de dos sujetos. Así, los sustantivos que se presentan permiten un abanico, más o menos amplio, de respuestas con una frecuencia de uso similar. Por ejemplo, ante el sustantivo “insecto” podrían darse al menos tres acciones semánticamente asociadas cuya frecuencia de uso, en relación con ese sustantivo, es similar: “volar”, “picar” y “matar”. Este segundo procedimiento de selección iba, una vez más, dirigido a elaborar una tarea novedosa y poco automática.

Los sustantivos que componen esta prueba están equiparados en el porcentaje de la respuesta mayoritaria, así como en la frecuencia léxica, según el Diccionario de imaginabilidad y frecuencia de Valle-Arroyo (1998).

La tarea consiste en evocar, lo más rápido posible, una acción semánticamente asociada al sustantivo presentado auditivamente. La acción debe ser evocada en infinitivo (por ejemplo, “comprar”). Esta acción no puede ser un derivado morfológico del sustantivo al que se asocia (por ejemplo, ante el sustantivo “aroma” el sujeto no podría decir “aromatizar”, sino, por ejemplo, “oler”), de esta forma se debe llevar a cabo un proceso de inhibición. Adicionalmente, se debe procurar no repetir acciones. La presentación de los ítems es aleatoria.

Para la presentación de los estímulos utilizamos nuevamente el sistema informático E-prime. Se registran las respuestas correctas, los errores y las perseveraciones (repetición de acciones) para los sustantivos de cada categoría. Además, el evaluador registra el tiempo de reacción del sujeto cuando éste inicia su

respuesta. El tiempo máximo permitido para dar una respuesta es de 30 segundos, a partir de la presentación del sustantivo. Se consideran errores las acciones no asociadas semánticamente al sustantivo, las acciones expresadas en forma personal (verbos en presente, pretérito perfecto, etc.) o bien las construcciones de frases cortas (por ejemplo, “lavarse las manos”).

Test de Resolución de Anáforas (TRA)

Las anáforas son expresiones lingüísticas muy frecuentes que contribuyen a dar coherencia y mantener la continuidad del discurso. *Por ejemplo, “Eduardo (antecedente) invitó al teatro a Alba, pues él (anáfora) sabía que le gustaba”*. La asignación del antecedente a la expresión anafórica exige la puesta en marcha de complejas operaciones inferenciales. Estos mecanismos permiten integrar la información que se está procesando con la que apareció previamente en el discurso.

El objetivo de esta prueba es estudiar este aspecto de la comprensión del lenguaje, es decir, la capacidad para realizar las inferencias necesarias para la comprensión de frases que incluyen expresiones anafóricas. En las anáforas pronominales, la concordancia de género tiene un peso relevante en la resolución de la ambigüedad; cuando el antecedente es discriminable en función de los indicios de género, la resolución de la ambigüedad es más rápida que cuando existen varias palabras que concuerdan en género con la anáfora (Carreiras y Alonso, 1999).

En nuestro diseño consideramos dos tipos de anáforas pronominales: 1) Las denominadas no-ambiguas, en las que la anáfora se resuelve por la clave de género. 2) Las ambiguas, en las que el género no resuelve la incógnita, siendo necesaria la interpretación del significado de la oración para resolver la ambigüedad. La prueba consta de 20 oraciones con expresiones anafóricas, diez no-ambiguas y diez ambiguas. En todas las frases, el antecedente está formado por dos personajes involucrados en una acción, seguido de la anáfora que hace referencia a uno de esos personajes. El personaje que aparece en primer lugar forma el sujeto de la oración, mientras que el que se encuentra detrás del verbo es el objeto directo. En diez ocasiones la expresión anafórica hace referencia al sujeto (cinco no-ambiguas y cinco ambiguas), mientras que en las diez frases restantes, se refiere al objeto directo (cinco no-ambiguas y cinco ambiguas) (tabla 17).

Tabla 17: Ejemplo de anáforas no-ambiguas y ambiguas.

	Oraciones	Preguntas
Anáforas no-ambiguas (sujeto)	<i>Eduardo</i> invitó al teatro a Alba, pues <i>él</i> sabía que le gustaba.	¿Quién sabía que le gustaba?
Anáforas no-ambiguas (objeto directo)	Marta dio una medicina a <i>Enrique</i> , pues <i>él</i> tenía fiebre	¿Quién tenía fiebre?
Anáforas ambiguas (sujeto)	<i>Carmina</i> robó dinero a Mercedes, pues <i>ella</i> tenía muy malos hábitos.	¿Quién robó?
Anáforas ambiguas (objeto directo)	Javier pasó una herramienta a <i>José</i> , pues <i>él</i> necesitaba arreglar su bicicleta	¿Quién necesitaba arreglar la bicicleta?

Todas las oraciones se presentaron en formato auditivo mediante el software informático E-Prime. En las instrucciones se indica a los sujetos que van a escuchar una serie de frases. Al mismo tiempo verán en la pantalla del ordenador dos palabras, una a la izquierda y otra a la derecha, que se corresponden con los personajes de la frase inicial, es decir, los posibles antecedentes. Después de cada frase escucharán una pregunta, cuya respuesta siempre es una de las dos palabras de la pantalla (permanecen visibles hasta que el sujeto responde). Para responder el sujeto cuenta con un panel de registro con dos botones, debiendo presionar el botón asociado a la respuesta correcta (palabra derecha-botón derecho; palabra izquierda-botón izquierdo). Con el objetivo de controlar el posible efecto de la bradicinesia en los pacientes, se indicó a todos los sujetos que colocaran ambas manos sobre el panel de respuesta, minimizando así el componente motor. Se registró el número de aciertos y errores, así como el tiempo de respuesta en milisegundos.

Test de Comprensión de Oraciones de Relativo (TCOR)

Basada en los trabajos de Grossman et al. (1992) y Skeel et al. (2001), con esta tarea se pretende valorar el procesamiento lingüístico mediante la comprensión de oraciones. Para el diseño de la prueba se elaboraron frases en las que se manipuló el nivel de complejidad sintáctica, manteniendo constante el número de elementos semánticos (tres elementos). De esta forma, en función de la estructura sintáctica, podemos distinguir entre oraciones sin cláusula subordinada (simples) y oraciones con cláusula subordinada de incrustación central. A su vez, las frases con cláusula subordinada se dividieron en: oraciones de relativo de sujeto (el sujeto de la cláusula principal es a su vez el sujeto de la cláusula de relativo) y oraciones de relativo de objeto (el sujeto de la cláusula principal es el objeto de la cláusula de relativo).

La prueba consta de 30 oraciones seguidas de una pregunta: diez oraciones simples, diez oraciones de relativo de sujeto y diez oraciones de relativo de objeto. Todas las frases están formadas por dos elementos animados, sujeto y objeto de la oración, y un complemento circunstancial. En cuanto a las preguntas, 15 hacen referencia al sujeto y 15 al objeto de la oración (tabla 18).

Tabla 18: Ejemplos para el Test de Comprensión de Oraciones de Relativo.

Tipo	Oraciones	Preguntas
Oraciones simples	El botones saludó al recepcionista delgado	¿Quién saludó?
Oraciones de relativo de sujeto	La niña que pellizco a la prima era traviesa	¿A quién pellizcó?
Oraciones de relativo de objeto	El albañil al que gritó el pintor estaba sucio	¿Quién gritó?

El procedimiento de presentación y las instrucciones suministradas son similares a los empleados en el Test de Resolución de Anáforas. Las oraciones se presentaron en soporte informático (software E-Prime). Se indicó a los sujetos que iban a escuchar una serie de frases y al mismo tiempo verían en la pantalla del ordenador dos palabras (a la izquierda y a la derecha), que se corresponden con el sujeto y objeto de la oración. Después de cada frase escucharán una pregunta, cuya respuesta es una de las dos palabras de la pantalla. Para responder debían presionar el botón del panel de registro asociado a la respuesta correcta (palabra derecha-botón derecho; palabra izquierda-botón izquierdo). Con el objetivo de controlar el posible efecto de la bradicinesia en los pacientes, se indicó a todos sujetos que colocaran ambas manos sobre el panel de respuesta, minimizando de esta forma el componente motor. Se registró el número de aciertos y errores, así como el tiempo de respuesta en milisegundos. En el caso de las oraciones de relativo de objeto, todos los sujetos obtuvieron un rendimiento medio entorno al 50%, indicando una ejecución azarosa. Por este motivo, la puntuación obtenida por pacientes y controles en este tipo de oraciones no fue incluida en el apartado de Resultados.

2.2.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La obtención de las imágenes de RM se llevó a cabo mediante un equipo *General Electric* de 1,5T, situado en las dependencias del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria.

2.3. PROCEDIMIENTO

2.3.1. Exploración neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica de los pacientes con EP y de los sujetos neurológicamente sanos se realizó en las dependencias de la consulta externa de la Unidad de Neuropsicología y en el laboratorio de Neuropsicología Experimental, de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna. La recogida de datos tuvo lugar entre octubre de 2004 y julio de 2008.

El protocolo de evaluación seguía un orden predeterminado de administración. En todos los casos se llevó a cabo en dos sesiones, de aproximadamente dos horas de duración cada una. Dichas sesiones se efectuaban en días distintos, realizándose una pausa de 20-30 minutos, transcurrida la primera hora de evaluación. En la tabla 19 se presenta el orden de administración de las pruebas.

Tabla 19: Orden de administración del protocolo neuropsicológico

Sesión 1	Sesión 2
-Entrevista inicial	-8/30 SRT (curva de aprendizaje)
-MMSE	-Subtest de Dígitos (WMS-III)
-TAVEC (curva de aprendizaje)	-PASAT
-Localización Espacial (WMS-III)	-Fluidez fonética y semántica
-Subtest de Información (WAIS-III)	-Juicio de Orientación de Líneas
-Test de Stroop	-8/30 SRT (Recuerdo a largo plazo)
-TAVEC (LP y reconocimiento)	-Test de Reconocimiento de Caras
-BDI	
<i>Descanso</i>	<i>Descanso</i>
-Torre de Hanoi	-Subtest de Cubos (WAIS-III)
-Test de Resolución de Anáforas	-Fluidez de acciones
-Test de Asociación Semántica	-Denominación de Sustantivos
-Tarea de Tiempos de Reacción	-Test de comprensión de Oraciones de Relativo
	-WCST
	-Denominación de Acciones

2.3.2. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

2.3.2.1. Adquisición y normalización de las imágenes

Las resonancias magnéticas fueron adquiridas en el plano coronal, ponderadas en T1 (3D SPGR). Se realizaron cortes continuos de 1 milímetro de espesor hasta completar el volumen total del cerebro (TR/TE=12,1/5,2 ms, TI=300, FOV=24x24 cm, matriz de 256x256, flip angle 20°). Las imágenes resultantes fueron almacenadas en formato DICOM (cada archivo contiene la información de un corte) y procesadas mediante la aplicación informática MRICro. Este software permite transformar las secuencias de cortes bidimensionales en un único volumen tridimensional y almacenarlo en formato ANALIZE para su posterior estudio. Todos los volúmenes cerebrales fueron cargados en el ANALYZE 7.0 y normalizados espacialmente de acuerdo con la orientación comisura anterior - comisura posterior.

2.3.2.2. Obtención de volúmenes mediante estereología

Las imágenes de resonancia magnética fueron analizadas mediante estereología, utilizando el método Cavalieri y el método de recuento de puntos (del inglés *point counting*). Este procedimiento permite la estimación del volumen de las estructuras gracias a la selección de planos paralelos con un intervalo preestablecido. En cada plano se superpone una rejilla aleatoriamente en el espacio, seleccionándose los puntos de la misma incluidos dentro de la estructura de interés. La estimación del volumen se obtiene mediante la suma de las áreas marcadas en las imágenes, multiplicadas por el intervalo de muestreo. El tamaño de la rejilla y el intervalo de muestreo se determinó en función de cada estructura, optimizándose para alcanzar un coeficiente de error entorno al 5% (Cruz-Orive, 1999). Con el objetivo de facilitar la delimitación de las estructuras se recurrió a la herramienta *Orthogonal sections* de ANALYZE, que muestra las coordenadas de un punto de forma simultánea en las tres orientaciones del espacio (coronal, axial y sagital) (figura 10). Esta herramienta permite decidir con mayor precisión si un punto específico forma parte de la estructura de interés. Se obtuvieron medidas del volumen intracraneal (VIC). Asimismo, se estimó el volumen del hipocampo, núcleo caudado y ventrículos laterales, siendo relativizados en función del VIC aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Volumen de la estructura relativizado} = \frac{\text{Volumen de la estructura en mm}^3}{\text{VIC en mm}^3} \times 100$$

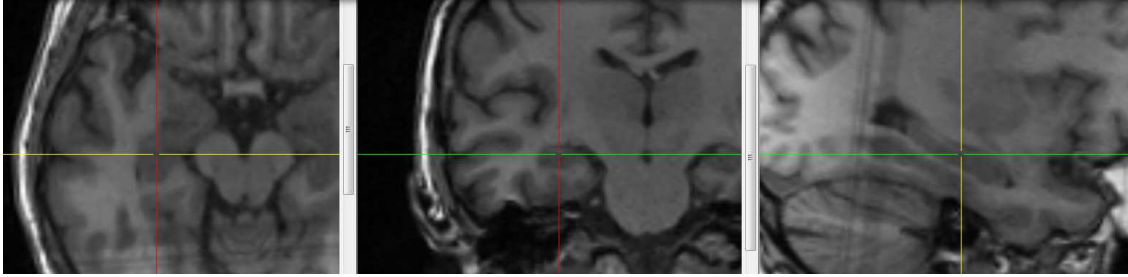


Figura 10: herramienta *Orthogonal sections* de ANALYZE

Volumen Intracraneal Total (VIC)

Para la obtención del VIC nos basamos en procedimiento publicado previamente por Boucher et al., (2005). El VIC se midió a partir de imágenes en el plano coronal y se definió como el volumen superior a la tienda del cerebelo, incluyendo todo el tejido cerebral y líquido cefalorraquídeo (LCR). En los cortes posteriores, el VIC incluyó el cerebro y LCR dentro del seno sagital superior (límite dorsal) y la confluencia de los senos (límite ventral). En los cortes en los que el cerebelo no era visible, el límite inferior se estableció por el punto de unión entre la protuberancia y los pedúnculos cerebrales. En cortes anteriores, en los que la unión protuberancia-pedúnculos no era visible, el límite inferior lo determinó la parte más estrecha del tronco encéfalo. Finalmente, en los cortes anteriores al tronco cerebral, se incluyó todo el tejido cerebral y LCR de los hemisferios cerebrales. Para la estimación del VIC se optó por una rejilla de $15 \times 15 \text{ mm}^2$, superpuesta cada tres cortes coronales y con selección aleatoria del corte inicial (figura 11).

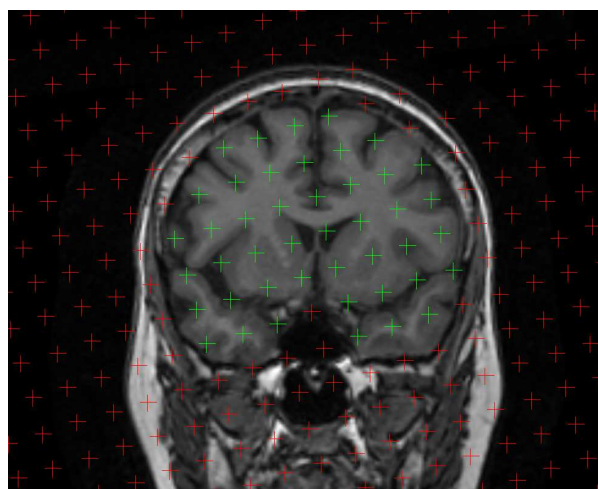


Figura 11: estimación del Volumen Intracraneal Total

Volumen del Hipocampo (HC)

La estimación del volumen del HC se llevó a cabo a partir de imágenes en el plano coronal. La delimitación posterior se estableció por la presencia de los colículos superiores y la visibilidad de la cola del HC a nivel de la cruz del fórnix. El límite lateral se determinó por la presencia del asta temporal del ventrículo lateral y/o por la sustancia blanca adyacente a la sustancia gris del HC. El límite anterior quedó establecido por aquel el corte en el que, observándose el ventrículo lateral, el hipocampo no es distinguible de la amígdala (Serra-Grabulosa et al., 2003). Utilizamos el procedimiento descrito por Rametti et al., (2007) para obtener cuatro medidas del hipocampo: HC anterior derecho, HC posterior derecho, HC anterior izquierdo, HC posterior izquierdo. La división anterior/posterior se estableció mediante la división del número total de cortes por la mitad. Cuando el número total de cortes de la estructura resultó impar, el valor mayor se asignó a la porción anterior. El volumen del HC se estimó utilizando una rejilla de $3 \times 3 \text{ mm}^2$, superpuesta cada tres cortes coronales y con selección aleatoria del corte inicial (figura 12).

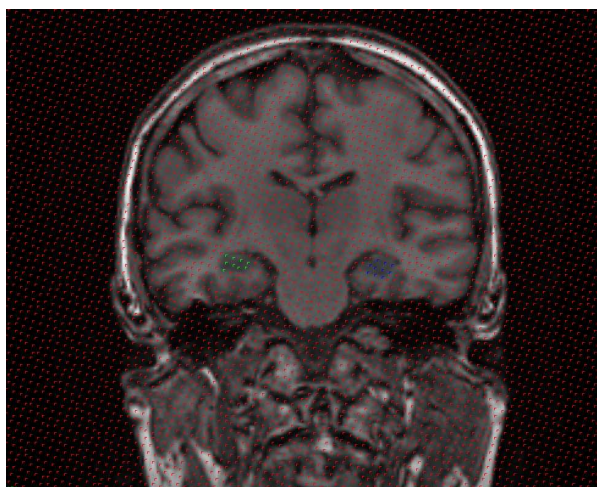


Figura 12: estimación del volumen del Hipocampo

Volumen del Núcleo Caudado (NC)

Para la obtención del volumen del NC se siguió el procedimiento descrito por Bartres-Faz et al., (2002). La delimitación de la estructura se estableció a partir de imágenes en el plano axial. El límite superior se estableció por la presencia de la sustancia blanca, mientras que el límite inferior lo determinó la aparición del núcleo accumbens. En cuanto a los límites medial y lateral, éstos fueron definidos por los ventrículos laterales y la parte anterior de la cápsula interna respectivamente. Se

obtuvieron dos medidas: NC izquierdo y NC derecho. Para la delimitación de esta estructura se optó por una rejilla de $4 \times 4 \text{ mm}^2$, superpuesta cada tres cortes axiales y seleccionando el corte inicial de forma aleatoria (figura 13).

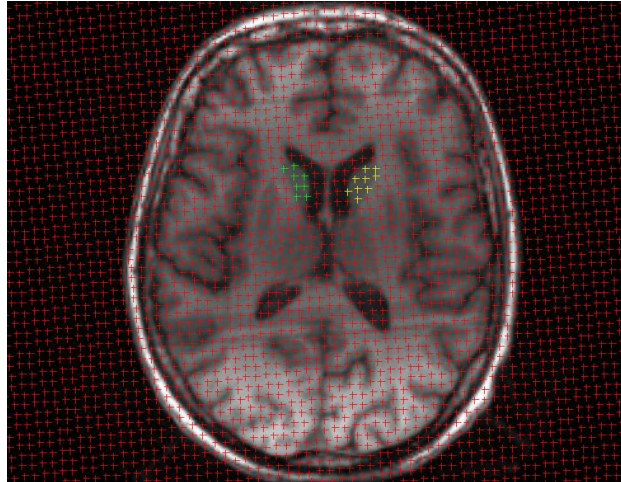


Figura 13: estimación del volumen del Núcleo Caudado

Volumen de los Ventriculos Laterales (VL)

Los VL son fácilmente delimitables en las imágenes de RM potenciadas en T1, por su baja intensidad de señal. Se obtuvieron dos medidas: VL izquierdo y VL derecho. En esta ocasión, la estimación del volumen se realizó mediante la superposición de una rejilla de $4 \times 4 \text{ mm}^2$, cada tres cortes axiales y con una selección aleatoria del corte inicial (figura 14).

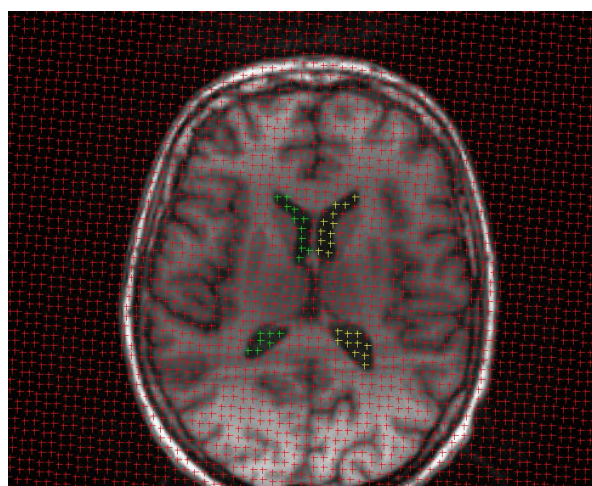


Figura 14: estimación del volumen de los Ventriculos Laterales

2.3.2.3. Fiabilidad de la técnica

Un mismo investigador analizó las imágenes de todos los sujetos según el procedimiento descrito. Otro examinador procesó un porcentaje de las RM de la muestra, seleccionadas al azar, con el objetivo de comprobar la fiabilidad inter-evaluadores. En todos los casos el coeficiente de error (CE) osciló entre 0,02 y 0,05. Se calculó el coeficiente de correlación intra-clase (ICC) y el coeficiente de correlación de Pearson entre los volúmenes obtenidos por ambos investigadores en cada una de las estructuras analizadas (tabla 20). ICC superiores a 0,74 se consideran excelentes; ICC entre 0,60-0,74 son valorados como buenos; mientras que ICC entre 0,40-0,59 son considerandos aceptables (Shrout y Fleiss, 1979) Como puede observarse, la mayoría de los ICC pueden ser valorados como excelentes, excepto dos medidas en que serían clasificados como buenos.

Tabla 20: Análisis de la fiabilidad inter-evaluadores.

	ICC	Correlación de Pearson
Hipocampo anterior izquierdo (mm ³)	0,734**	0,743*
Hipocampo posterior izquierdo (mm ³)	0,780**	0,837**
Hipocampo anterior derecho (mm ³)	0,710*	0,728*
Hipocampo posterior derecho (mm ³)	0,827**	0,847**
Núcleo Caudado izquierdo (mm ³)	0,826**	0,840**
Núcleo Caudado derecho (mm ³)	0,829**	0,835**
Ventrículo Lateral izquierdo (mm ³)	0,984***	0,987***
Ventrículo Lateral derecho (mm ³)	0,981***	0,986***

*p<0,05; **p<0,01: ***p<0,000

3. RESULTADOS

3.1. EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

En este apartado se presentan los resultados obtenidos a partir de la exploración neuropsicológica. Se exponen los resultados de los análisis de varianza (univariados y multivariados) realizados para comparar el rendimiento entre los tres grupos (EP temprano, EP avanzado y grupo control) en cada una de las pruebas detalladas anteriormente. Cuando el resultado del ANOVA es significativo se realiza la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene. Si esta prueba resulta significativa se recurre a la prueba robusta de igualdad de medias de Welch para comprobar si existen diferencias significativas entre las medias (Camacho, 2002). En las tablas se presentan las medias y desviaciones estándar, la F, y la probabilidad de error o nivel de significación del análisis. Cuando el análisis no resulta significativo, se sustituye la probabilidad de error específica por las siglas NS (no significativo). Se realizaron pruebas *post hoc* de comparaciones múltiples por parejas, utilizando la prueba HSD de Tukey, con el fin de determinar que grupos se diferenciaban entre sí. Además, se recurrió a la prueba de Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher con el objetivo de realizar comparaciones entre variables cualitativas. Finalmente, se llevaron a cabo análisis de correlación de Pearson, análisis de covarianza (ANCOVA) y análisis de regresión por pasos sucesivos, con el fin de determinar la naturaleza de las relaciones existentes entre las diferentes variables. Para todos los análisis se consideró $p < 0,05$ como nivel de significación.

Por distintos motivos, se carece de datos de algunos de los sujetos en determinadas pruebas. En las Tablas correspondientes se refleja el número de sujetos para cada caso.

3.1.1. Screening global: Estado cognitivo general y estado de ánimo.

No se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos en el MMSE ni en el Subtest de Información. En el caso del MMSE, todos los sujetos obtuvieron una puntuación igual o superior a 24, considerada como punto de corte entre normalidad y deterioro cognitivo indicativo de demencia. En cuanto al Subtest de Información, los resultados obtenidos indican que ambos grupos no se diferencian en inteligencia general o habilidad mental general (tabla 21).

En cuanto al Inventario de Depresión de Beck. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la Puntuación global de la prueba. Las pruebas *post hoc* mostraron que el grupo de EP-a puntuó significativamente más alto en esta escala (tabla 21). En la figura 15 se presenta la distribución, expresada en porcentajes, de pacientes y controles para cada uno de los rangos de depresión propuestos por el BDI.

Tabla 21: Escalas de estado cognitivo general y estado de ánimo

	Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)	F	p
Mini-Mental State Examination (MMSE)	28,20 (1,58)	27,44 (2,06)	26,72 (2,02)	2,842	NS
Subtest Información (WAIS-III)	14,30 (5,32)	13,76 (5,93)	10,65 (5,18)	2,313	NS
Inventario de Depresión de Beck	7,88 (4,94)	11,32 (7,36)	16,11 (11,23) ^a	4,468	0,018*

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado; *p en la prueba de robustez de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas

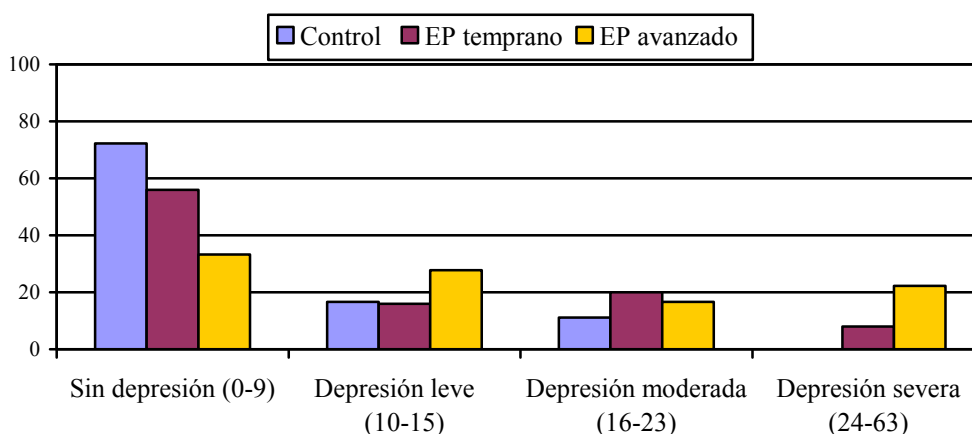


Figura 15: Distribución de pacientes y controles según la puntuación en el BDI

3.1.2. Velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo.

Tarea de Tiempos de Reacción (PC-Vienna System)

En la tabla 22 se presentan los resultados obtenidos al comparar el tiempo de reacción de pacientes y controles. Se encontraron diferencias entre los grupos tanto en el tiempo motor como en el tiempo de decisión. Las pruebas *post hoc* mostraron que el grupo de EP-a obtuvo un tiempo de decisión y motor significativamente mayor en comparación con el grupo control. Además, en el caso del tiempo motor, la ejecución del grupo de EP-a también fue significativamente más lenta que la del grupo de EP-t. No se encontraron diferencias entre los grupos en aciertos ni errores, independientemente del tipo (repuesta incorrecta, error de decisión o no respuesta).

Tabla 22: Tarea de Tiempos de Reacción (PC-Vienna System)

	Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=16)	F	p
Tiempo decisión (TD)	488,60 (73,04)	494,56 (126,28)	583,13 (140,70) ^a	3,661	0,018*
Tiempo motor (TM)	206,20 (64,37)	243,04 (99,38)	326,50 (112,07) ^{a, b}	7,634	0,031*
Tiempo total (TD+TM)	701,40 (127,33)	750,32 (205,18)	923,13 (227,69) ^{a, b}	6,549	0,003
Aciertos	39,84 (0,50)	38,60 (2,45)	37,50 (5,02)	2,602	NS
Errores de decisión	2,00 (1,63)	3,24 (2,05)	3,38 (2,80)	2,341	NS
Respuesta incorrecta	1,53 (2,37)	0,64 (0,99)	2,00 (2,90)	2,240	NS
No respuestas	0,11 (0,46)	0,56 (1,23)	0,94 (2,02)	1,722	NS

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado; ^b p<0,05 entre EP temprano y EP avanzado; *p en la prueba de robustez de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas.

Se estudió la relación entre los síntomas depresivos y la velocidad de procesamiento, no encontrándose correlaciones significativas en el tiempo de decisión (r=0,218; p=0,099) ni en el tiempo motor (r=0,211; p=0,112). Por tanto, el mayor tiempo de respuesta objetivado en el grupo de EP avanzado, en comparación con los pacientes en estadio temprano y el grupo control, no está asociado con la sintomatología depresiva.

Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)

Tal y como se expone en la tabla 23, no se obtuvieron diferencias significativas entre pacientes y controles. La muestra de EP temprano, EP avanzado y el grupo control mostró un rendimiento similar en esta tarea.

Tabla 23: *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*

	Controles (n=19)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)	F	p
<i>PASAT</i>	57,53 (4,41)	57,72 (3,63)	57,44 (3,55)	0,029	NS

Test de Dígitos (*WMS-III*)

En la tabla 24 se expone la puntuación total obtenida en la tarea, así como las puntuaciones en dígitos directos e inversos, no encontrándose diferencias significativas en ninguna de las variables. Pacientes y controles no difieren en la capacidad para repetir secuencias verbales numéricas, tanto en orden directo como inverso.

Tabla 24: Test de Dígitos (*WMS-III*)

	Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=16)	F	p
Puntuación Dígitos Directos	7,26 (1,63)	7,04 (2,07)	7,22 (1,80)	0,091	NS
Puntuación Dígitos Inversos	5,42 (1,95)	4,80 (2,16)	4,50 (1,76)	1,049	NS
Puntuación Total (Directos + Inversos)	12,68 (3,37)	11,88 (3,88)	11,72 (2,97)	0,440	NS

Test de Localización Espacial (*WMS-III*)

Se muestran las puntuaciones obtenidas en la tarea de Localización espacial en orden directo, en orden inverso, así como la puntuación total (suma de orden directo e inverso) obtenida en la prueba (Tabla 25). No se objetivan diferencias en orden inverso. En cambio, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la puntuación en orden directo y en la puntuación total de la prueba. Las pruebas *post hoc* revelan que el grupo de EP-a, en comparación con los controles, muestra un rendimiento significativamente peor en la repetición de localizaciones espaciales en orden directo y en la puntuación total de la prueba.

Tabla 25: Test de Localización Espacial (*WMS-III*)

	Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=16)	F	p
Localización Espacial Puntuación Directos	7,85 (1,39)	6,48 (2,00)	6,24 (2,46) ^a	3,830	0,012*
Localización Espacial Puntuación Inversos	6,45 (2,31)	5,20 (1,96)	5,35 (1,90)	2,277	NS
Puntuación Total (Directos + Inversos)	14,30 (2,89)	11,64 (3,34)	11,59 (3,84) ^a	4,340	0,017

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado; *p en la prueba de robustez de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas.

Se analizó la relación entre la depresión y la amplitud de la memoria de trabajo visoespacial (orden directo), no encontrándose correlación entre ambas puntuaciones (r=-0,032; p=0,807). Las diferencias encontradas no se asocian, por tanto, con una mayor presencia de sintomatología depresiva en los pacientes en estadio avanzado.

3.1.3. Funciones visoespaciales, visoperceptivas y visoconstructivas

Test de Juicio de Orientación de Líneas (*JLOT*)

Tal y como se muestra en la tabla 26, el rendimiento de los grupos resultó significativamente diferente en esta prueba. En las pruebas *post hoc* se observó que el grupo de EP avanzado rindió significativamente peor en comparación con el grupo control. No se encontró relación entre la percepción visoespacial y la sintomatología depresión (r=-0,197; p=0,134).

Tabla 26: Test de Juicio de Orientación de Líneas (*JLOT*)

	Controles (n=19)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=17)	F	p
<i>JLOT</i>	13,26 (1,37)	11,68 (3,48)	9,88 (3,33) ^a	5,914	0,001*

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado; *p en la prueba de robustez de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas.

Test de Reconocimiento de Caras (*FRT*)

En la tabla 27 se presenta la puntuación obtenida en el *FRT*. Los resultados muestran que los grupos difieren en la puntuación obtenida. En las pruebas *post hoc* se objetiva que los pacientes, tanto en estadio temprano como avanzado, rinden

significativamente peor que el grupo control. La depresión no correlacionó con el procesamiento visoperceptivo ($r=-0,062$; $p=0,642$).

Tabla 27: *Facial Recognition Test (FRT)*

	Controles (n=19)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=17)	F	p
<i>FRT</i>	22,37 (2,09)	20,56 (2,20) ^b	19,82 (2,16) ^a	6,849	0,002

^a $p<0,05$ entre grupo control y EP avanzado; ^b $p<0,05$ entre grupo control y EP temprano.

Test de Construcción de Cubos (WAIS-III)

En primer lugar, se valoró la prueba siguiendo las normas de corrección y puntuación descritas en la versión original, sin considerar las bonificaciones por tiempo (tabla 28). Los resultados muestran que, siguiendo este procedimiento, los grupos difieren en la puntuación obtenida. En las pruebas *post hoc* se objetiva que el grupo de EP avanzado, rinde significativamente peor, en comparación con los pacientes en estadio temprano y el grupo control.

Tabla 28: Test de construcción de Cubos: puntuación según versión original

	Controles (n=19)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=16)	F	p
Cubos (puntuación)	15,58 (3,98)	12,48 (6,36)	10,00 (7,00) ^a	3,933	0,025

^a $p<0,05$ entre grupo control y EP avanzado.

En segundo lugar se valoró la ejecución teniendo en cuenta las modificaciones descritas en el Método (ampliación de tiempo límite y puntuación por elementos correctos). En la tabla 29 se presentan las puntuaciones obtenidas por pacientes y controles, analizando de forma independiente los dos tipos de diseños que constituyen la prueba: diseños de cuatro cubos y diseños de nueve cubos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la ejecución considerando el tiempo estándar límite de la prueba, ni al tener en cuenta los aciertos en tiempo extenso (incremento de un minuto sobre el tiempo estándar por cada diseño), o en tiempo prolongado (incremento de dos minutos sobre el tiempo estándar por cada diseño).

Tabla 29: Test de Construcción de Cubos: Puntuación en diseños de cuatro y nueve cubos

		Controles (n=19)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=16)	F	p
Puntuación en diseños de cuatro cubos	Cubos correctos	10,79	9,80	9,00	2,727	NS
	Tiempo estándar (60'')	(1,62)	(2,29)	(2,85)		
	Cubos correctos	11,68	11,00	10,94	1,271	NS
	Tiempo extenso (120'')	(0,75)	(1,85)	(1,91)		
Cubos correctos	11,79	11,12	10,94	1,289	NS	
Tiempo prolongado (180'')	(0,92)	(1,94)	(1,98)			
Puntuación en diseños de nueve cubos	Cubos correctos	17,00	14,32	11,38	2,263	NS
	Tiempo estándar (60'')	(7,60)	(7,89)	(7,86)		
	Cubos correctos	19,74	15,88	14,44	2,220	NS
	Tiempo extenso (120'')	(7,05)	(8,31)	(8,01)		
Cubos correctos	21,37	16,80	16,50	2,102	NS	
Tiempo prolongado (180'')	(5,96)	(9,20)	(8,96)			

Se comparó el tiempo total invertido en los diseños de cuatro y nueve cubos. Además, se analizó el tiempo de ejecución en las tareas de control, cuyo objetivo es obtener una medida del tiempo necesario para realizar una tarea equivalente excluyendo el componente visconstructivo. Se encontraron diferencias entre los grupos en ambos tipos de diseños, aunque en los de nueve la significación fue marginal. En cuanto a las tareas de control, se obtuvieron diferencias en la tarea de nueve cubos. Los resultados de la pruebas *post hoc* indican que es el grupo de EP-a el que invirtió más tiempo en completar ambos tipos de diseños, en comparación con el grupo control. Asimismo, los pacientes en estadio avanzado tardaron más en completar la tarea de control. No se encontró relación de la depresión con el tiempo empleado en diseños visconstructivos de cuatro ($r=0,120$; $p=0,371$) y nueve cubos ($r=0,091$; $p=0,499$), ni con la tarea de control ($r=0,135$; $p=0,311$) (tabla 30).

Tabla 30: Test de Construcción de Cubos: Tiempo de ejecución.

	Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=16)	F	p
Tiempo total diseños de cuatro cubos	103,42 (61,94)	159,92 (101,26)	185,19 (96,10) ^a	3,983	0,024
Tiempo total diseños de nueve cubos	449,47 (149,20)	519,96 (173,28)	589,88 (171,61) ^a	3,132	0,051
Tiempo tarea de control cuatro cubos	6,27 (4,05)	10,27 (8,36)	10,61 (4,02)	2,868	NS
Tiempo tarea de control nueve cubos	15,03 (5,04)	23,13 (15,59)	26,15 (10,35) ^a	4,354	0,017

^a $p<0,05$ entre grupo control y EP avanzado.

Dado que se habían observado diferencias en la tarea control con nueve cubos, se estudió la relación entre el tiempo empleado en ésta y el tiempo total invertido en los diseños de nueve cubos, encontrándose una correlación significativa ($r=0,486$; $p=0,000$). Se realizó un ANCOVA con el tiempo de ejecución de la tarea control como covariante. Los resultados muestran que el efecto de la covariable sobre el tiempo empleado en los diseños de nueve cubos fue significativo ($F(1,60)=12,393$; $p<0,05$), desapareciendo la significación estadística para el tiempo de ejecución en la tarea visoconstructiva ($F(2,60)=0,975$; $p=0,394$).

3.1.4. Funciones ejecutivas.

Test de Stroop

No se hallaron diferencias significativas entre pacientes y controles en la lámina 3 (palabra-color) ni en el Índice de Interferencia del Test de Stroop (tabla 31).

Tabla 31: Test de Stroop

	Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=17)	F	p
Lámina 3 (palabra-color)	31,85 (11,74)	31,76 (12,37)	25,24 (7,57)	2,178	NS
Índice de Interferencia	-4,68 (8,21)	-3,00 (6,58)	-2,02 (7,10)	0,642	NS

Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST)

Se objetivaron diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de aciertos, el porcentaje de respuestas de nivel conceptual y el número de categorías. Los resultados de las pruebas *post hoc* muestran que los pacientes con EP avanzado, en comparación con el grupo control, colocaron correctamente un menor número cartas y produjeron menos respuestas de nivel conceptual, llegando a completar un menor número de categorías. No se encontraron diferencias en el porcentaje de errores perseverativos (tabla 32). Se analizó la relación entre esta prueba y los síntomas depresivos. No se encontró correlación significativa de la puntuación en el test de depresión con los aciertos ($r=-0,115$; $p=0,383$), respuestas de nivel conceptual ($r=-0,118$; $p=0,371$) ni número de categorías ($r=-0,152$; $p=0,245$).

Tabla 32: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (*WCST*)

	Controles (n=17)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)	F	p
Porcentaje aciertos	60,19 (17,02)	53,75 (15,29)	43,94 (13,13) ^a	3,564	0,035
Porcentaje errores perseverativos	18,94 (9,56)	23,72 (10,50)	26,94 (11,94)	2,471	NS
Porcentaje de respuestas de nivel conceptual	49,12 (21,99)	39,52 (19,77)	26,39 (16,49) ^a	6,003	0,004
Categorías	3,88 (1,96)	2,68 (2,08)	1,44 (1,46) ^a	7,350	0,001

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado.

Test de Fluidez Verbal ante Consignas

Los resultados obtenidos al comparar el número de palabras generadas en las tareas de fluidez verbal ante consignas muestran que los grupos no se diferenciaron significativamente en Fluidez Fonética ni Semántica. Sin embargo, si se encontraron diferencias en la prueba de Fluidez de Acciones. Las pruebas *post hoc* indican que el grupo de EP avanzado rindió significativamente peor en esta tarea en comparación con los controles y el grupo de pacientes en estadio temprano. Se analizó la posible relación entre la puntuación en Fluidez de Acciones, BDI y Tiempo de Decisión (TD), no encontrándose correlación significativa (BDI: r=-0,134; p=0,309; TD: r=-0,250; p=0,054). Por lo tanto, las diferencias entre los grupos en Fluidez de Acciones no están relacionadas con la sintomatología depresiva ni velocidad de procesamiento (tabla 33).

Tabla 33: Test de Fluidez Verbal ante Consignas.

	Controles (n=19)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)	F	p
Fluidez Fonética (F+A+S)	25,47 (9,55)	24,84 (9,69)	19,44 (8,61)	2,373	NS
Fluidez Semántica (Animales)	17,00 (5,24)	16,76 (3,93)	14,28 (2,56)	2,600	NS
Fluidez de Acciones	11,79 (4,79)	10,68 (3,97)	7,50 (3,11) ^{a, b}	5,693	0,005

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado; ^b p<0,05 entre EP temprano y EP avanzado.

Se estudiaron las estrategias de producción en las tareas de fluidez fonética y semántica: número de agrupaciones de palabras, tamaño medio de las agrupaciones, número de palabras aisladas (no agrupadas) y número de saltos entre agrupaciones y palabras. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en ninguna de las variables analizadas (tabla 34).

Tabla 34: Estrategias de producción en fluidez fonética y semántica.

		Controles (n=18)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)	F	p
Fluidez fonética (F+A+S)	Número de agrupaciones	5,44 (2,55)	4,88 (2,17)	4,17 (2,53)	1,292	NS
	Tamaño medio de agrupaciones	1,82 (0,74)	1,85 (0,94)	1,72 (0,65)	0,140	NS
	Número de palabras aisladas	1,89 (5,53)	13,04 (7,44)	9,39 (3,97)	1,938	NS
	Número de saltos	14,28 (6,52)	14,88 (8,30)	10,56 (4,87)	2,236	NS
Fluidez semántica (animales)	Número de agrupaciones	4,39 (1,42)	3,92 (1,71)	3,33 (1,08)	2,355	NS
	Tamaño medio de agrupaciones	2,78 (1,06)	3,61 (2,76)	3,68 (2,45)	0,907	NS
	Número de palabras aisladas	1,44 (1,46)	1,64 (1,50)	1,00 (1,50)	0,985	NS
	Número de saltos	4,89 (2,25)	4,56 (2,45)	3,39 (1,69)	2,383	NS

3.1.5. Aprendizaje y memoria.

Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense (TAVEC):

Los resultados encontrados al comparar las puntuaciones obtenidas por pacientes y controles en el TAVEC muestran diferencias entre los grupos en todos los ensayos de aprendizaje y recuerdo libre tras demora. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el ensayo 4 y ensayo 5 de la curva de aprendizaje, así como en el recuerdo libre a corto y largo plazo (tabla 35, figura 16).

Las pruebas *post hoc* mostraron que fue el grupo de EP avanzado el que rindió significativamente peor en comparación con los controles. Por lo tanto, los pacientes en fase avanzada, en comparación con el grupo control, muestran una capacidad inferior para aprender listas de palabras y recordarlas de forma espontánea tras distintos intervalos de demora.

Esta prueba incluye tres ensayos de recuerdo guiado: dos en los que se suministran claves semánticas y uno en el que el sujeto debe reconocer las palabras de la lista de aprendizaje entre otros elementos distractores (tabla 36).

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos en los ensayos de recuerdo guiado con claves semánticas, tanto a corto como a largo plazo. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el ensayo de reconocimiento. Los análisis *pos hoc* mostraron que, tal y como ocurrió en los ensayos de recuerdo espontáneo, el grupo de EP avanzado rindió significativamente peor que los controles en el recuerdo con claves semánticas.

Tabla 35: TAVEC. Aprendizaje y recuerdo libre tras demora.

		Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=17)	F	p
Ensayos de aprendizaje	Ensayo 1	6,60 (2,68)	6,16 (2,13)	5,29 (2,78)	1,281	NS
	Ensayo 2	9,55 (2,86)	8,84 (2,36)	7,88 (2,42)	1,977	NS
	Ensayo 3	11,50 (3,00)	10,28 (2,82)	9,71 (2,73)	1,955	NS
	Ensayo 4	12,35 (2,70)	11,04 (2,32)	10,29 (2,57) ^a	3,229	0,047
	Ensayo 5	12,95 (2,61)	11,08 (2,36)	10,88 (2,57) ^a	4,155	0,020
	Total 5 ensayos	52,95 (12,76)	47,40 (10,42)	44,06 (11,42)	2,873	0,064
Interferencia proactiva	Lista B	6,75 (2,57)	5,04 (2,39)	5,47 (2,07)	3,015	NS
Recuerdo libre tras demora	Corto Plazo (CP)	11,25 (3,99)	9,72 (3,25)	8,18 (3,54) ^a	3,399	0,040
	Largo Plazo (LP)	11,80 (3,91)	10,64 (2,89)	8,88 (3,50) ^a	3,381	0,041

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado.

Tabla 36: TAVEC. Recuerdo guiado tras demora.

		Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=17)	F	p
Recuerdo guiado tras demora	Corto Plazo con Claves Semánticas (CP-CS)	12,35 (3,22)	10,68 (2,48)	9,29 (2,87) ^a	5,389	0,007
	Largo Plazo con Claves Semánticas (LP-CS)	12,80 (3,05)	10,88 (2,79)	9,82 (3,11) ^a	4,893	0,011
	Reconocimiento	14,65 (1,93)	14,44 (1,26)	14,41 (1,91)	0,119	NS

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado.

No se encontraron deferencias significativas en ninguno de los índices de la prueba (interferencia proactiva, interferencia retroactiva, mejora en el rendimiento tras

los ensayos de recuerdo guiado), ni en el uso espontáneo de estrategias semánticas o seriales a lo largo de los ensayos de aprendizaje y recuerdo demorado.

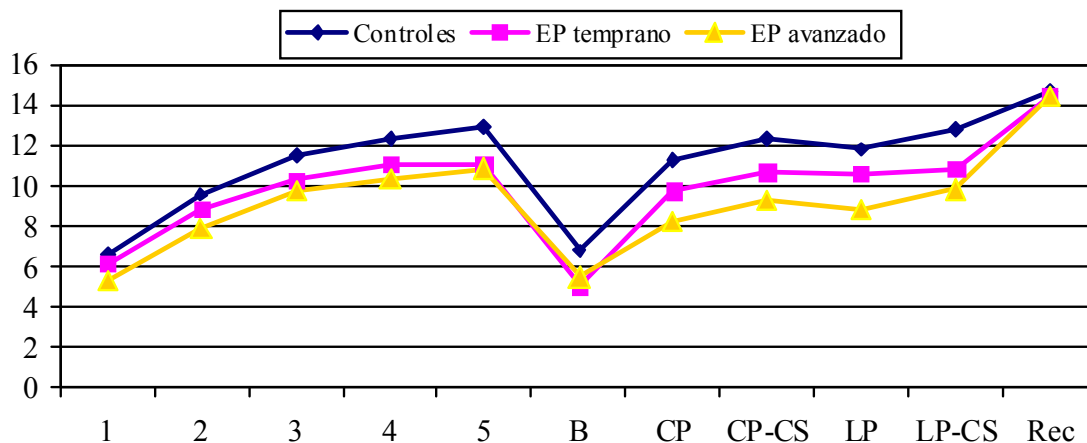


Figura 16: TAVEC. Ensayos de aprendizaje y de recuerdo tras demora.

Realizamos un análisis de regresión para determinar el peso de la depresión y la edad sobre el rendimiento en el aprendizaje y recuerdo verbal en pacientes y controles. En el caso de la muestra de pacientes, la varianza de la capacidad de aprendizaje es predicha en un 19,7% por la edad y la sintomatología depresiva, con una aportación absoluta de cada variable del 12,8% y 9,7% respectivamente [F(2,41)=4,796; p<0,05]. En cuanto a los ensayos de recuerdo demorado, la edad explicó únicamente un 11,1% del recuerdo libre a corto plazo y un 18,2% del recuerdo a corto plazo con claves semánticas [F(1,41)=4,989; p<0,05; F(1,41)=8,922; p<0,05, respectivamente]. Finalmente, en el caso del recuerdo libre a largo plazo, la variable edad y la depresión explicaron un 23,7%, con una aportación absoluta individual del 15,5% y 11,3% respectivamente [F(2,41)=6,061; p<0,05] (tabla 37).

En cuanto al grupo control, la edad predijo un 57,5% de la capacidad de aprendizaje [F(1,16)=20,254; p<0,05], un 56,9% y un 55,1% del recuerdo libre tras demora a corto y largo plazo, respectivamente [F(1,16)=19,703; p<0,05; F(1,16)=18,419; p<0,05], así como un 52,9% y un 40,8% de los ensayos de recuerdo guiado a corto y largo plazo [F(1,16)=16,794; p<0,05; F(1,16)=10,368; p<0,05] (tabla 37).

Tabla 37: Regresión lineal de TAVEC para la muestra de pacientes y grupo control.

		Pacientes				Controles			
		R ²	β	pr ²	sr ²	R ²	β	pr ²	sr ²
Aprendizaje	Global	0,197*				0,575*			
	Edad		-0,361*	0,138	0,128		-0,758*	0,575	0,575
	BDI		-0,315*	0,108	0,097		-0,064	-	-
Rdo. libre corto plazo	Global	0,111*				0,569*			
	Edad		-0,333*	0,111	0,111		-0,754*	0,569	0,569
	BDI		-0,290	-	-		-0,103	-	-
Rdo. libre Largo plazo	Global	0,237*				0,551*			
	Edad		-0,402*	0,171	0,155		-0,742*	0,551	0,551
	BDI		-0,339*	0,129	0,113		0,109	-	-
Rdo. corto plazo Claves semánticas	Global	0,182*				0,529*			
	Edad		-0,427*	0,182	0,182		-0,727*	0,529	0,529
	BDI		-0,248	-	-		0,021	-	-
Rdo. largo plazo Claves semánticas	Global	-				0,408*			
	Edad		-	-	-		-0,639*	0,408	0,408
	BDI		-	-	-		0,114	-	-

*p<0,05.

8/30 Spatial Recall Test (8/30 SRT):

Tal y como se expone en la tabla 38 y la figura 17, se observaron diferencias entre los grupos en todos los ensayos de aprendizaje, alcanzando una significación estadística en los ensayos dos, tres y cinco. Este rendimiento se vio reflejado en la puntuación total obtenida a lo largo de los cinco ensayos, para la que también se obtuvieron diferencias significativas. A pesar de que la ejecución de los grupos también fue diferente en los ensayos de recuerdo demorado (recuerdo libre y guiado), no se obtuvo significación estadística. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los índices de la prueba (interferencia proactiva, interferencia retroactiva, mejora en el rendimiento tras el ensayo de reconocimiento).

Los resultados de las pruebas *post hoc* mostraron que son los pacientes en estadio avanzado los que rinden peor en comparación con el grupo control. Además, en el caso del ensayo 3, también el grupo de EP en estadio temprano presentó una ejecución significativamente inferior a los controles.

Tabla 38: 8/30 SRT. Aprendizaje, recuerdo tras demora y reconocimiento.

		Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=17)	F	p
Ensayos de aprendizaje	Ensayo 1	5,00 (1,60)	4,04 (1,70)	3,82 (1,51)	2,840	NS
	Ensayo 2	5,68 (2,06)	4,76 (1,67)	4,18 (1,67) ^a	3,264	0,045
	Ensayo 3	6,42 (1,71)	5,16 (1,46)	5,00 (1,70) ^a	4,496	0,015
	Ensayo 4	6,21 (2,10)	5,40 (2,14)	4,76 (2,14)	2,101	NS
	Ensayo 5	6,89 (1,37)	5,92 (2,08)	5,06 (2,14) ^a	4,189	0,020
	Total 5 ensayos	30,32 (7,62)	25,28 (7,21)	23,00 (7,34) ^a	4,756	0,012
Interferencia proactiva	Lámina B	3,47 (1,50)	2,96 (1,37)	3,65 (1,50)	1,313	NS
Recuerdo libre tras demora	Corto Plazo (CP)	5,48 (1,87)	4,68 (2,39)	4,12 (1,76)	2,299	NS
	Largo Plazo (LP)	5,58 (1,87)	4,68 (2,23)	4,88 (1,80)	1,547	NS
Recuerdo guiado tras demora	Reconocimiento	5,84 (0,50)	4,88 (1,86)	5,06 (1,34)	2,667	NS

^a p<0,05 entre grupo control y EP avanzado.

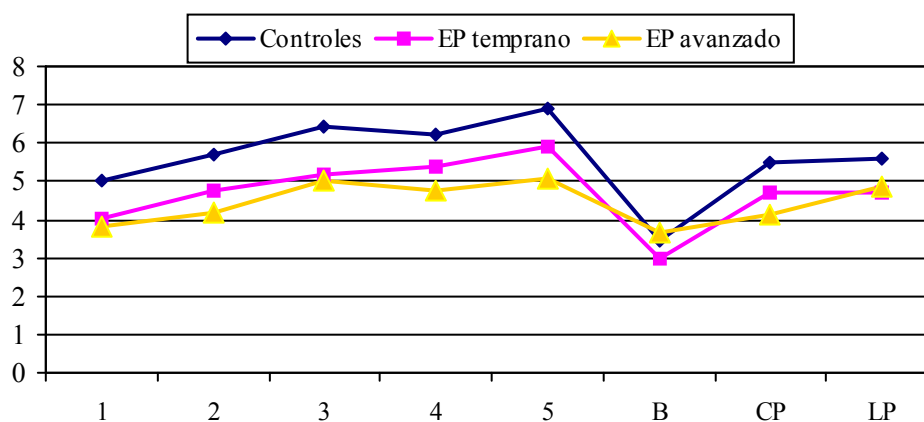


Figura 17: 8/30 SRT. Ensayos de aprendizaje, recuerdo tras demora y reconocimiento.

La ejecución en esta prueba puede estar condicionada, además de por la edad y la depresión, por la memoria de trabajo y la percepción visoespacial. Se realizó un análisis de regresión lineal con el objetivo de determinar el peso de la cada una de estas variables. Los análisis para el grupo de pacientes, mostraron que la varianza del aprendizaje visoespacial se predice en un 32,8% por la amplitud de la memoria de trabajo (Localización espacial-directos) y la percepción de tipo visoespacial (JLOT), con una aportación absoluta individual del 12,3% y 15,6% respectivamente

[F(2,38)=9,264; p<0,05]. Por su parte, la amplitud de la memoria de trabajo explicó un 13,8% de la varianza del recuerdo a largo plazo [F(1,40)=6,221; p<0,05] (tabla 39).

En el grupo control, la edad explica un 41,5% [F(1,15)=10,606; p<0,05] de la capacidad de aprendizaje visoespacial y un 32,1% del recuerdo a largo plazo [F(1,16)=7,118; p<0,05]. Ni la depresión, ni la percepción visoespacial, ni la memoria de trabajo espacial obtuvieron significación estadística, siendo excluidas del modelo de regresión (tabla 39).

Tabla 39: Regresión lineal de 8/30 SRT para la muestra de pacientes y grupo control.

		Pacientes				Controles			
		R ²	β	pr ²	sr ²	R ²	β	pr ²	sr ²
Aprendizaje	Global	0,328*				0,415*			
	Edad		-0,187	-	-		-0,644*	0,415	0,415
	BDI		-0,029	-	-		-0,365	-	-
	JLOT		0,399*	0,188	0,156		0,308	-	-
	LE-D		0,354*	0,154	0,123		0,257	-	-
Rdo. libre Largo plazo	Global	0,138*				0,321*			
	Edad		0,123	-	-		-0,567*	0,321	0,321
	BDI		-0,190	-	-		-0,259	-	-
	JLOT		0,217	-	-		0,288	-	-
	LE-D		0,371*	0,138	0,138		0,124	-	-

*p<0,05.

Torre de Hanoi

Tal como se describió en el apartado de Método, la prueba se divide en dos fases: entrenamiento y examen. En la fase de entrenamiento se emplearon tres fichas y se realizaron hasta tres ensayos. Esta fase se daba por finalizada cuando se realizaban con éxito dos ensayos. En la fase de examen se utilizan cuatro fichas y consta de cinco ensayos de aprendizaje. En ambos casos, cuando el sujeto alcanza el límite de movimientos sin éxito se da por finalizado el intento, continuando con el siguiente ensayo.

Analizamos en primer lugar el número medio de ensayos finalizados con éxito en cada grupo (finalización de la tarea en 50 o menos movimientos). A pesar de que los pacientes rindieron peor que el grupo control, debido a la falta de homogeneidad de las varianzas, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 40). A continuación, analizamos el porcentaje de controles y pacientes que finalizan con éxito el primer y último ensayo de la fase de entrenamiento y de examen.

En la tabla 41 puede observarse como todos los controles y prácticamente todos los pacientes realizan con éxito la fase de entrenamiento. En la fase de examen, los sujetos control mantienen el nivel de rendimiento. Sin embargo, los pacientes tienen dificultades para generalizar el procedimiento a la tarea con cuatro fichas, descendiendo el porcentaje de pacientes con éxito. Además, ambos grupos de pacientes se diferencian en la capacidad de aprendizaje. En el grupo de EP temprano se produce una mejora en la ejecución, pasando de un 75% de sujetos exitosos en el primer ensayo a un 91,7% en el último. Por el contrario, el grupo en fase avanzada no progresa a lo largo de los sucesivos ensayos (76,5% en ensayo 1 y 5).

Tabla 40: Torre de Hanoi.

	Controles (n=20)	EP temprano (n=24)	EP avanzado (n=17)	F	p
Total ensayos finalizados con éxito	4,70 (0,57)	4,46 (0,59)	4,06 (1,09)	3,346	NS*

*p en la prueba de robustez de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas.

Tabla 41: Porcentaje de sujetos que finaliza los ensayos con éxito.

		Controles (n=20)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)
Fase de entrenamiento (3 fichas)	Primer ensayo (% éxito)	100%	92%	88,89%
	Ratio	20/20	23/25	16/18
	Último ensayo (% éxito)	100%	96%	94,44
	Ratio	20/20	24/25	17/18
Fase de examen (4 fichas)	Primer ensayo (% éxito)	100%	75%	76,5%
	Ratio	20/20	18/24	13/17
	Último ensayo (% éxito)	95%	91,7%	76,5%
	Ratio	19/20	22/24	13/17

3.1.6. Funciones lingüísticas.

Test de Denominación Acciones y Sustantivos (TDAS)

Se realizó un análisis multivariado de medidas repetidas con un factor intragrupo de dos niveles (denominación de sustantivos y denominación de acciones) y un factor intergrupo de tres niveles (controles, EP temprano y EP avanzado). Se encontró efecto significativo del tipo de tarea y del grupo ($F(1,59)=24,730$; $p<0,000$ y $F(2,59)=16,729$; $p=0,000$ respectivamente). Sin embargo, la interacción tarea-grupo no fue significativa ($F(2,59)=1,127$; $p=0,331$). Las pruebas *post hoc* mostraron que el grupo de EP avanzado

rindió peor en ambas tareas en comparación con los pacientes en estadio temprano ($p=0,000$) y el grupo control ($p=0,000$) (figura 18).

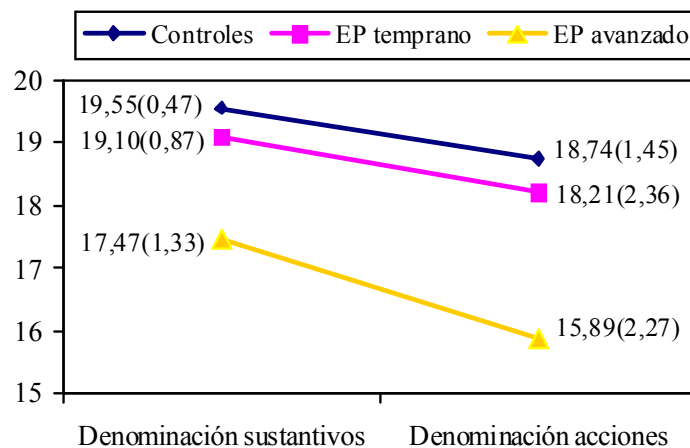


Figura 18: Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos.

Con el objetivo de profundizar en la naturaleza del déficit de denominación presente en los pacientes con EP, se realizó un análisis del tipo de errores cometidos en la tarea de denominación de Sustantivos: errores fonológicos, perceptivos, semánticos y mixtos (con componente perceptivo y semántico). Los resultados del análisis de varianza muestran que ninguno de los grupos cometió errores fonológicos. En cambio, se encontraron diferencias en los errores perceptivos, semánticos y mixtos. En las pruebas *post hoc* se encontró que, en el caso de los errores perceptivos y semánticos, el grupo de EP-a cometió más errores en comparación con los pacientes en fase temprana y el grupo control. En lo que respecta a los errores mixtos, se encontraron diferencias entre los pacientes en estadio avanzado y la muestra control (tabla 42, figura 19).

Tabla 42: Tarea de Denominación de Sustantivos. Análisis del tipo de error

	Controles (n=19)	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)	F	p
Errores perceptivos	0,00 (0,00)	0,40 (0,65)	1,28 (1,07) ^{a, b}	15,765	0,000*
Errores semánticos	0,05 (0,23)	0,60 (0,87)	1,39 (1,42) ^{a, b}	9,235	0,001*
Errores mixtos (perceptivo+semántico)	0,11 (0,36)	0,40 (0,87)	0,94 (0,94) ^a	5,692	0,003*

^a $p<0,05$ entre grupo control y EP avanzado; ^b $p<0,05$ entre EP temprano y EP avanzado; * p en la prueba de robustez de Welch dada la falta de homogeneidad de las varianzas.

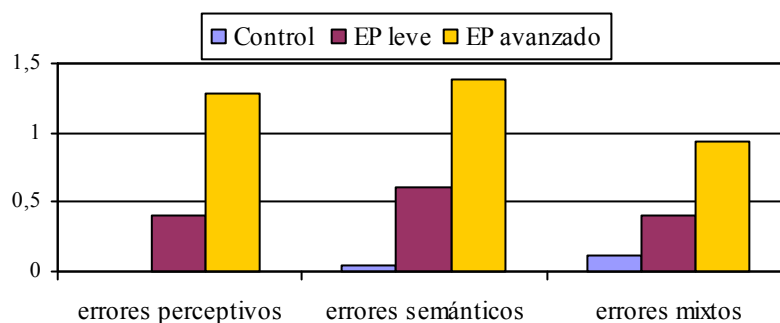


Figura 19: Distribución de pacientes y controles según el tipo de error en la tarea de denominación de sustantivos

Dado que se trata de una tarea de denominación a partir de representaciones pictóricas, se realizó un análisis de regresión con el fin de estudiar la relación entre el rendimiento en esta prueba y el procesamiento visoespacial y visoperceptivo. Además, se estudio la relación con la variable edad y la presencia de sintomatología depresiva.

En cuanto a la muestra de pacientes los resultados indican que la edad, los síntomas depresivos y el procesamiento visoespacial explican conjuntamente un 47,76% de la varianza la tarea de denominación de sustantivos [$F(3,41)=11,551$; $p<0,05$]. La edad y la depresión predicen individualmente un porcentaje de varianza similar (9% y 8,4% respectivamente), mientras que el procesamiento visoespacial predice por si sola un 24,5%. Por su parte, la varianza de la tarea de denominación de acciones se predice en un 52,4% por la edad, junto con el procesamiento visoespacial y visoperceptivo [$F(3,41)=13,940$; $p<0,05$]. En está ocasión, las tres variables predictoras explican respectivamente un 9,6%, un 13,7% y un 8,2% de la varianza (tabla 43).

En el caso del grupo control se encontró que la percepción visoespacial predice un 33,4% de la varianza del test de denominación de sustantivos [$F(1,16)=7,539$; $p<0,05$]. En el caso de la tarea de denominación de acciones ninguna de las variables consideradas obtuvo peso significativo para ser incluida en el modelo de regresión (tabla 43).

Tabla 43: Regresión lineal de aciertos en Denominación para muestra de pacientes.

		Pacientes				Controles			
		R ²	β	pr ²	sr ²	R ²	β	pr ²	sr ²
Denominación de sustantivos	Global	0,477*				0,334*			
	Edad		-0,307*	0,148	0,090		-0,214	-	-
	BDI		-0,295*	0,138	0,084		-0,047	-	-
	JLOT		0,503*	0,319	0,245		0,578*	0,334	0,334
	FRT		0,060	-	-		-0,207	-	-
Denominación de acciones	Global	0,524*				-			
	Edad		-0,350*	0,168	0,096		-	-	-
	BDI		0,058	-	-		-	-	-
	JLOT		0,395*	0,224	0,137		-	-	-
	FRT		0,245*	0,082	0,042		-	-	-

*p<0,05

En cuanto a tiempo medio invertido por respuesta correcta, se realizó un análisis multivariado de medidas repetidas con un factor intragrupo de dos niveles (tiempo denominación de sustantivos y acciones) y un factor intergrupo de tres niveles (controles, EP temprano y EP avanzado). Se encontró efecto del tiempo, del grupo y de la interacción tarea-grupo ($F(1,58)=14,290$; $p<0,000$; $F(2,58)=3,264$; $p=0,045$ y $F(2,58)=2,703$; $p=0,002$ respectivamente). Tal y como puede observarse en la figura 20 existe una interacción entre los pacientes con EP temprano y el grupo control en el tiempo invertido en ambas tareas. Las pruebas *post hoc* mostraron que es el grupo de EP avanzado el que invirtió un tiempo mayor en ambas tareas de denominación en comparación con los pacientes en estadio temprano ($p=0,008$) y el grupo control ($p=0,005$).

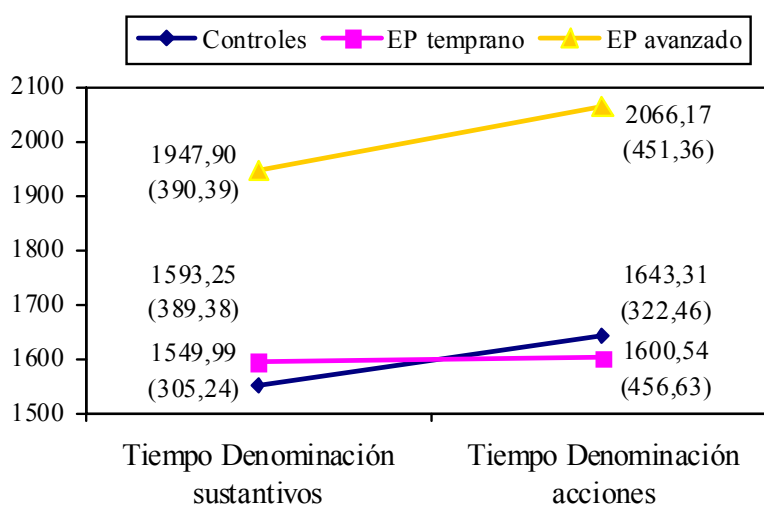


Figura 20: Tiempo en Tarea de Denominación de Acciones y Sustantivos.

De forma similar a como se hizo con los aciertos en esta tarea, se realizó un análisis de regresión. El objetivo es estudiar la relación del tiempo de respuesta con la velocidad de procesamiento cognitivo, el procesamiento visoespacial y visoperceptivo, la edad y la presencia de síntomas depresivos. En el caso del grupo de pacientes la variable edad y el procesamiento visoespacial explican conjuntamente un 35% del tiempo invertido en la prueba, con un peso absoluto individual del 12,2% y 17,1% respectivamente [F(2,39)=9,982; p<0,05]. Por su parte, en la muestra control, el procesamiento visoespacial explica un 60,3% del tiempo medio total invertido en la prueba [F(1,16)=22,790; p<0,05]. (tabla 44).

Tabla 44: Regresión lineal de tiempo en Denominación para pacientes y grupo control.

		Pacientes				Controles			
		R ²	β	pr ²	sr ²	R ²	β	pr ²	sr ²
Tiempo medio total	Global	0,350*				0,603*			
	Edad		0,354*	0,158	0,122		0,353	-	-
	BDI		0,086	-	-		-0,018	-	-
	TD		0,248	-	-		0,236	-	-
	JLOT		-0,419*	-0,209	0,171		-0,777*	0,603	0,603
	FRT		-0,134	-	-		-0,107	-	-

*p<0,05.

Test de Generación de Acciones por Asociación Semántica

Tal y como se describe en el apartado de Método, esta tarea exige la producción de verbos asociados a sustantivos, no pudiendo decir acciones que tengan la misma raíz que el nombre que han escuchado (p. ej. teléfono-telefonar). La prueba incluye tres tipos de sustantivos: sustantivos de acción sin verbo asociado fonológicamente (sustantivos-anf; ej. lápiz-escribir), sustantivos de acción con verbos asociado fonológicamente (sustantivos-af; p. ej. gota-gotear) y sustantivos cognitivos con verbo asociado fonológicamente (sustantivos-cf; ej. idea-idear).

Se realizó un análisis multivariado con un factor intragrupo con los tres niveles de la tarea y un factor intergrupo con los tres grupos de sujetos. Se encontró efecto significativo del tipo de tarea (F(1,58)=14,373; p<0,000). La generación de verbos a partir de sustantivos-cf resultó más complicada que la producción de verbos a partir de sustantivos-af, y esta, a su vez más complicada que la de sustantivos-anf. Sin embargo, no se encontró efecto del factor grupo ni de la interacción tarea-grupo (F(2,58)=0,490;

p=0,615 y $F(2,58)=1,028$; $p=0,364$ respectivamente). Por lo tanto, podemos decir que existe un efecto de la dificultad de la tarea similar para pacientes y controles (figura 21).

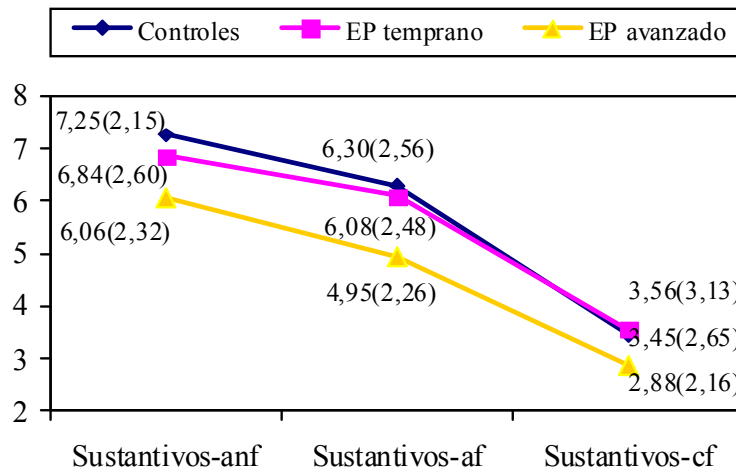


Figura 21: Tarea de Asociación Semántica. Aciertos

En cuanto al tiempo medio invertido, se realizó un análisis multivariado con un factor intragrupo (tiempo en los tres niveles de la tarea) y un factor intergrupo (tres grupos de sujetos). Tal y como sucediera con los aciertos, se encontró efecto significativo del tiempo ($F(1,48)=85,827$; $p<0,000$). Los sujetos invirtieron más tiempo en la generación de verbos a partir de sustantivos-cf, en comparación con los sustantivos-af y sustantivos-anf. Sin embargo, no se encontró efecto del factor grupo ni de la interacción tiempo-grupo ($F(2,48)=1,167$; $p=0,320$ y $F(2,48)=2,610$; $p=0,084$ respectivamente) (figura 22).

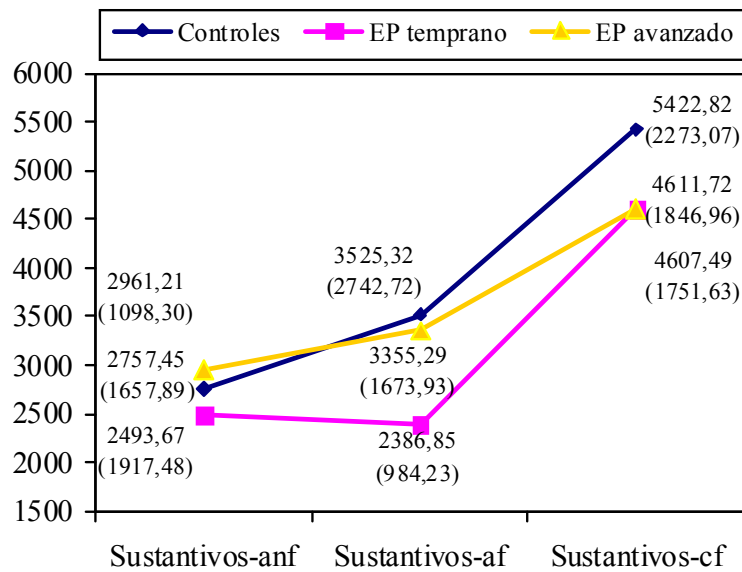


Figura 22: Tarea de Asociación Semántica. Tiempo medio en milisegundos

Test de Resolución de Anáforas (TRA)

Se realizó un análisis multivariado de medidas repetidas con un factor intragrupo con dos niveles (anáforas no-ambiguas y ambiguas) y un factor intergrupo con los tres grupos de sujetos. Se encontró efecto significativo del tipo de tarea y una tendencia estadística para el factor grupo ($F(1,58)=47,446$; $p=0,000$ y $F(2,58)=2,946$; $p=0,060$ respectivamente) No se encontró efecto de la interacción tarea-grupo ($F(2,58)=0,650$; $p=0,526$). Los análisis *post hoc* relevan que los pacientes en estadio avanzado rindieron significativamente peor en ambas tareas en comparación con el grupo control ($p=0,019$) (figura 23).

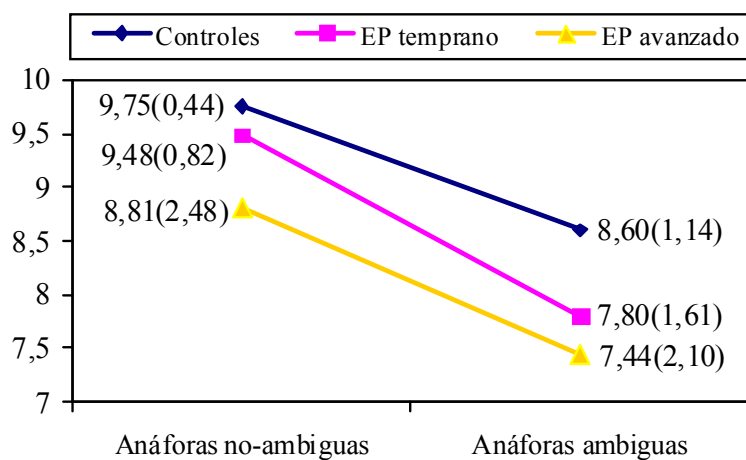


Figura 23: Test de Resolución de Anáforas. Aciertos.

Para estudiar la contribución de la memoria de trabajo a la ejecución en la tarea de resolución de anáforas, se realizó un análisis de regresión con la puntuación en las tareas de Dígitos y PASAT. En el primer caso, las dos modalidades de la tarea de Dígitos presentan una alta correlación ($r=0,623$; $p=0,000$). Para evitar problemas de colinealidad en los análisis de regresión, seleccionamos la versión que presentaba una mayor correlación con la ejecución en la resolución anáforas: Dígitos Directos. Se incluyeron también la edad y la puntuación en el BDI. El resultado del análisis de regresión mostró que, en el grupo de pacientes, el span verbal fue la única variable que obtuvo un peso significativo, explicando un 10,5% de la varianza de las anáforas no-ambiguas y un 11,7% de las ambiguas [$F(1,40)=4,588$; $p<0,05$ y $F(1,40)=5,152$; $p<0,05$ respectivamente]. En cuanto al grupo control, la varianza de las anáforas ambiguas fue predicha en un 24,6% por el span verbal [$R^2=0,246$; [$F(1,16)=4,889$; $p<0,05$]. En el caso de las anáforas simples, ninguna de las variables consideradas obtuvo significación estadística para ser incluida en el modelo de análisis (tabla 45).

Tabla 45: Regresión lineal Test de Resolución de Anáforas.

		Pacientes				Controles			
		R ²	β	pr ²	sr ²	R ²	β	pr ²	sr ²
Anáforas no-ambiguas	Global	0,105*				-			
	Edad		-0,068	-	-		-	-	-
	BDI		-0,025	-	-		-	-	-
	Dig-D		0,324*	0,105	0,105		-	-	-
	PASAT		-0,151	-	-		-	-	-
Anáforas ambiguas	Global	0,117*				0,246*			
	Edad		-0,006	-	-		-	-	-
	BDI		0,035	-	-		-	-	-
	Dig-D		0,342*	0,117	0,117		0,496*	0,246	0,246
	PASAT		-0,148	-	-		-	-	-

* $p<0,05$

En lo que respecta al tiempo invertido en la prueba se realizó un análisis multivariado con un factor intragrupo (tiempo en anáforas simples y ambiguas) y un factor intergrupo (tres grupos de sujetos). Se encontró efecto significativo del factor grupo ($F(2,56)=8,391$; $p=0,001$). Sin embargo, no se encontró efecto del tiempo ni de la interacción tiempo-grupo ($F(1,56)=0,027$; $p=0,870$ y $F(2,56)=1,534$; $p=0,225$ respectivamente). Los análisis *post hoc* revelan que los pacientes en estadio avanzado tardan más tiempo en responder en ambas tareas, en comparación con el grupo control ($p=0,001$) y el grupo de EP temprano ($p=0,000$) (figura 24).

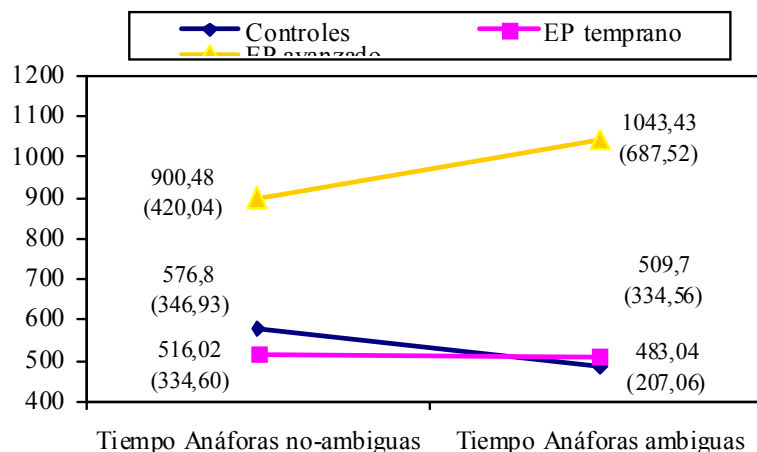


Figura 24: Test de Resolución de Anáforas. Tiempo medio en milisegundos.

Se estudió la relación entre la velocidad de procesamiento cognitivo, menor en los pacientes con EP avanzado, y el tiempo invertido en la tarea de Anáforas. Se encontró correlación entre el tiempo de decisión y el tiempo de respuesta en las Anáforas simples ($r=0,444$; $p=0,000$) y ambiguas ($r=0,273$; $p=0,035$). Se realizó un ANCOVA con el objetivo de controlar el efecto de la velocidad de procesamiento sobre el tiempo de respuesta en esta tarea. En el caso de las anáforas simples el efecto de la covariable (tiempo de decisión) fue significativo ($F(1,59)=7,786$; $p<0,05$) desapareciendo la significación estadística para el tiempo de respuesta de la oraciones ($F(2,59)=2,557$; $p=0,087$). Sin embargo, en las anáforas ambiguas, la covariable no obtuvo significación ($F(1,60)=0,687$; $p<0,411$), manteniéndose las diferencias para el tiempo de respuesta ($F(1,59)=6,800$; $p<0,05$).

Test de Comprensión de Oraciones de Relativo (TCOR)

Se realizó un análisis multivariado de medidas repetidas con el factor intragrupo tipo de tarea con dos niveles (oraciones simples y oraciones con cláusula relativa de sujeto) y un factor intergrupo con tres niveles (controles, EP temprano, EP avanzado). Se encontró efecto significativo del factor grupo y una tendencia estadística para el factor tipo de tarea ($F(2,59)=4,429$; $p<0,05$ y $F(2,59)=3,945$; $p=0,052$ respectivamente) No se encontró efecto de la interacción tarea-grupo ($F(2,59)=0,204$; $p=0,816$). Los análisis *post hoc* muestran que el grupo de EP avanzado rindió significativamente peor en ambas tareas en comparación con el grupo control ($p=0,005$) (figura 25).

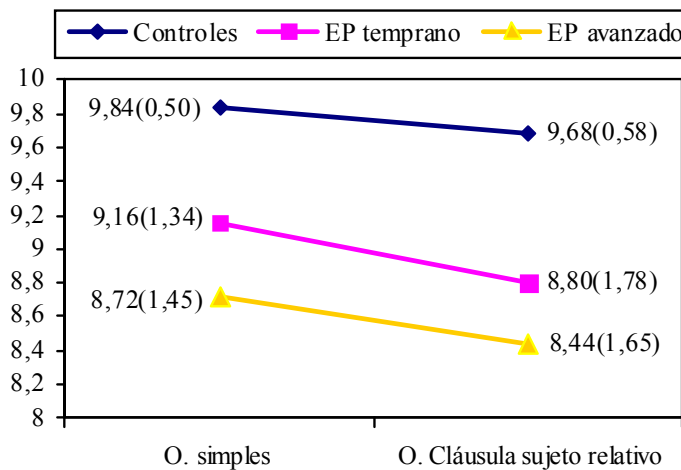


Figura 25: Test de Comprensión de Oraciones de Relativo. Aciertos.

En lo que respecta al tiempo invertido en la prueba se realizó un análisis multivariado con un factor intragrupo (tiempo en los dos tipos de oraciones) y un factor intergrupo (tres grupos de sujetos). Se encontró efecto significativo del tiempo ($F(1,57)=10,108$; $p=0,002$). Sin embargo, no se encontró efecto del grupo ni de la interacción tiempo-grupo ($F(2,57)=1,045$; $p=0,358$ y $F(2,57)=2,892$; $p=0,067$ respectivamente) (figura 26).

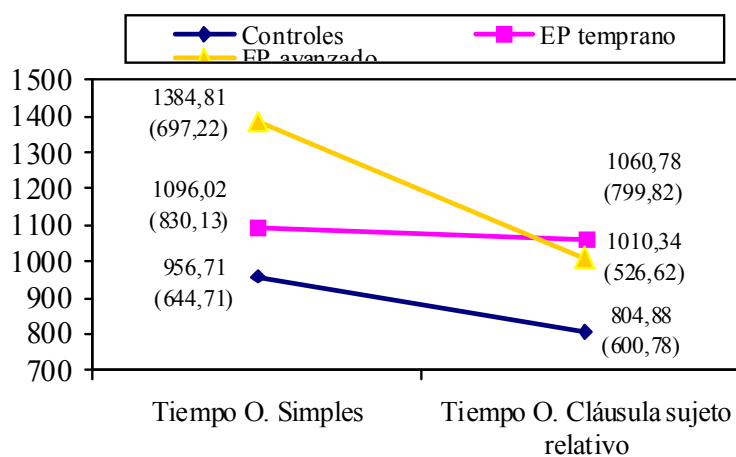


Figura 26: Test de Comprensión de Oraciones de Relativo. Tiempo medio en milisegundos.

Se estudió en qué medida la edad, el estado de ánimo, la capacidad atencional y la memoria de trabajo podían estar influyendo en la comprensión de oraciones en esta

prueba. Para ello, se analizó la relación de los aciertos en esta tarea con la variable edad, BDI, PASAT y Dígitos directos. El análisis de regresión lineal mostró que, en los pacientes con EP, el span verbal explicó un 22% de la varianza de las oraciones simples y un 12,1% de las oraciones con cláusula relativa de sujeto [$F(1,41)=11,560$; $p<0,05$ y $F(1,41)=5,653$; $p<0,05$ respectivamente]. Ninguna de las restantes variables obtuvo significación estadística para ser incluida en el modelo. En el grupo control, se encontró que el BDI predice un 26,2% de la varianza de los aciertos en oraciones simples, mientras que la varianza de las oraciones con cláusula relativa de sujeto se explica en un 29,3% por el span verbal [$F(1,15)=5,316$; $p<0,05$ y $F(1,15)=6,214$; $p<0,05$ respectivamente] (tabla 46).

Tabla 46: Regresión lineal de aciertos en Test de Comprensión de Oraciones de Relativo.

		Pacientes				Controles			
		R ²	β	pr ²	sr ²	R ²	β	pr ²	sr ²
Oraciones simples	Global	0,220*				0,262*			
	Edad		-0,047	-	-		-0,120	-	-
	BDI		0,098	-	-		-0,512*	0,262	0,262
	Dig-D		0,469*	0,220	0,220		0,420	-	-
	PASAT		0,145	-	-		0,387	-	-
Oraciones cláusula relativa de sujeto	Global	0,121*				0,293*			
	Edad		-0,069	-	-		-0,205	-	-
	BDI		0,032	-	-		-0,052	-	-
	Dig-D		0,348*	0,121	0,121		0,541*	0,293	0,293
	PASAT		-0,040	-	-		-0,241	-	-

* $p<0,05$

3.2. PREVALENCIA DE DÉFICITS COGNITIVOS EN PACIENTES EN ESTADIO TEMPRANO Y ESTADIO AVANZADO

Se seleccionaron aquellas variables consideradas representativas de las distintas funciones cognitivas evaluadas, con el objetivo de estudiar cuantos pacientes presentan un rendimiento alterado en dichas funciones (tabla 47).

Tabla 47: Lista de indicadores cognitivos.

Indicadores cognitivos	Funciones cognitivas
Tiempo de decisión (TD) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) Dígitos Directo (Dig-D) Dígitos Inverso (Dig-I) Localización Espacial Directo (LE-D) Localización Espacial Inverso (LE-I)	Atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo.
Facial Recognition Test (FRT) Judngment Line Orientation Test (JLOT) Diseños 9 cubos tiempo extenso (Cub9-TE)	Funciones visoespaciales, visoperceptivas, visoconstructivas
Test de Stroop Lámina 3 (Stroop L3) Tarea de fluidez fonética (FF) Tarea de fluidez semántica (FS) Tarea de fluidez de acciones (FA) Wisconsin Card Shorting Test categorías (WCST-Cat)	Funciones ejecutivas
Aprendizaje verbal (Aprend-V) Recuerdo largo plazo verbal (Rdo. LP-V) Aprendizaje visoeapacial (Aprend-VE) Recuerdo largo plazo visoespacial (Rdo. LP-VE) Torre de Hanoi ensayos con éxito (Hanoi-E)	Aprendizaje y memoria
Denominación sustantivos (DS) Denominación acciones (DA) Asociación semántica. Verbos de acción sin asociación fonológica (AS-ANF) Asociación semántica. Verbos de acción con asociación fonológica (AS-AF) Asociación semántica. Verbos cognitivos con asociación fonológica (AS-CF) Anáforas aciertos oraciones no-ambiguas (ANA-NA) Anáforas aciertos oraciones ambiguas (ANA-A) Oraciones de Relativo aciertos oraciones simples (OR-S) Oraciones de Relativo aciertos oraciones con cláusula relativa de sujeto (OR-CS)	Funciones lingüísticas

Las puntuaciones directas de los pacientes en los diferentes indicadores fueron transformadas en puntuaciones z utilizando la muestra control como grupo de referencia. Se consideró que las puntuaciones inferiores o superiores a 1,5, según las

características de las pruebas, eran indicadoras de un rendimiento alterado (puntuaciones que se alejan en 1,5 desviaciones típicas de la media del grupo control) (tabla 48).

Tabla 48: Pacientes con alteración en los indicadores cognitivos.

Funciones cognitivas	Indicadores cognitivos	EP temprano		EP avanzado	
		% de alterados	Ratio	% de alterados	Ratio
Atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo	TD	16,00%	4/25	27,80%	5/18
	PASAT	4,00%	1/25	5,60%	1/16
	Dig-D	8,00%	2/25	0,00%	0/18
	Dig-I	12,00%	3/25	11,10%	2/18
	LE-D	36,00%	9/25	47,06%	8/17
	LE-I	8,00%	2/25	5,88%	1/17
Funciones visoespaciales, visoperceptivas, visoespaciales.	FRT	32,00%	8/25	47,06%	8/17
	JLOT	32,00%	8/25	58,82%	10/17
	Cub9-TE	24,00%	6/25	31,25%	5/16
Funciones ejecutivas	Stroop L3	12,00%	3/25	0,00%	0/17
	FF	0,00%	0/25	11,11%	2/18
	FS	4,00%	1/25	0,00%	0/18
	FA	0,00%	0/25	16,67%	3/18
	WCST-Cat	16,00%	4/25	22,22%	4/18
Aprendizaje y memoria	Aprend-V	8,00%	2/25	17,64%	3/17
	Rdo. LP-V	8,00%	2/25	11,76%	2/17
	Aprend-VE	20,00%	5/25	35,29%	6/17
	Rdo. LP-VE	16,00%	4/25	5,88%	1/17
	Hanoi-E	4,00%	1/25	38,9%	7/18
Funciones lingüísticas	DS	32,00%	8/25	83,33%	15/18
	DA	12,00%	3/25	55,56%	10/18
	AS-ANF	24,00%	6/25	31,25%	5/16
	AS-AF	8,00%	2/25	6,25%	1/16
	AS-CF	0,00%	0/25	0,00%	0/16
	ANA-NA	32,00%	8/25	38,90%	7/18
	ANA-A	24,00%	6/25	22,22%	4/18
	OR-S	36,00%	9/25	77,78%	14/18
	OR-CS	24,00%	6/25	44,44%	8/18

En el grupo de los pacientes en fase temprana, entre un 10% y un 20% de la muestra presentó alteración en velocidad de procesamiento (TD), memoria de trabajo verbal (Dígitos inversos), funciones ejecutivas (Stroop, WCST), así como en aprendizaje y recuerdo a largo plazo visoespacial. Un porcentaje mayor de pacientes (entre un 24% y un 40%) mostró un rendimiento alterado en funciones visoespaciales y visoperceptivas (LE-D, FRT, JLOT y Cubos) y en el dominio lingüístico (Denominación de sustantivos, resolución de Anáforas y comprensión de Oraciones de Relativo).

Por su parte, en el grupo de EP avanzado, hay un mayor número de pacientes con un rendimiento patológico en velocidad de procesamiento y en varios indicadores de funcionamiento ejecutivo (Fluidez fonética y de Acciones, WCST). Se mantiene un porcentaje similar de alteraciones en memoria de trabajo verbal y se incrementa ligeramente el número de pacientes con alteraciones en aprendizaje y memoria demorada verbal. Entre un 30 y un 60% de los pacientes mostró alteración en el dominio visoespacial y visoperceptivo, incluyendo el aprendizaje visoespacial (LE-D, FRT, JLOT, Cubos y 8/30). En los pacientes con EP avanzado se produce un aumento importante del porcentaje de sujetos que presentan un rendimiento patológico en aprendizaje procedimental (38,9% frente a 9% en EP temprano). Aumenta también la presencia alteraciones en varias tareas lingüísticas, especialmente en Denominación y Comprensión de oraciones (figura 27).

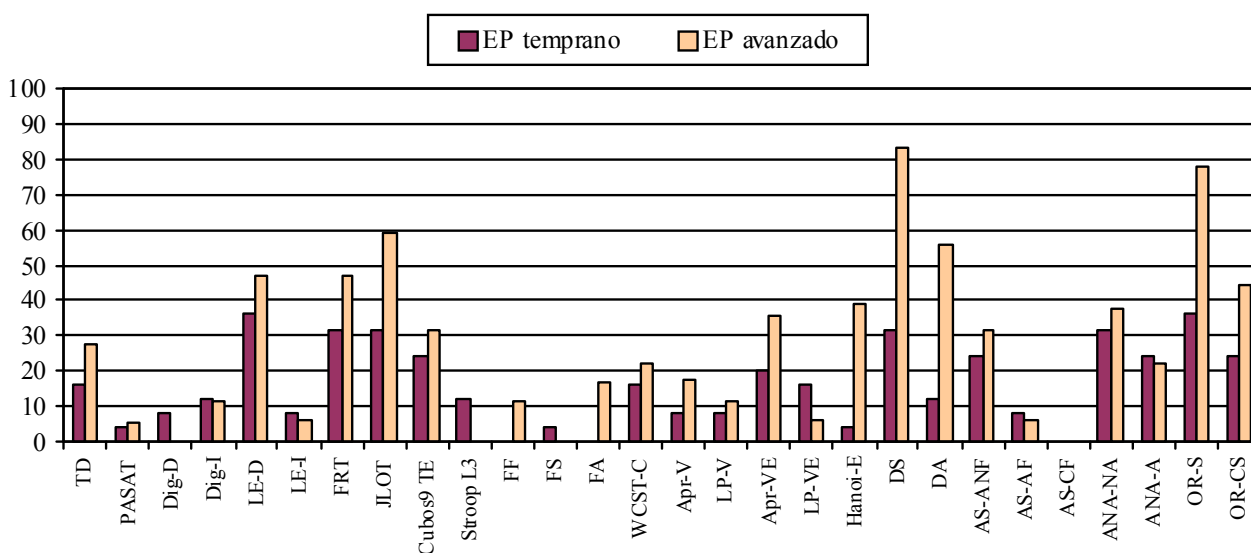


Figura 27: Porcentaje de pacientes con alteración en los indicadores cognitivos.

Las diferencias de proporciones entre sujetos con rendimiento patológico en ambos grupos de pacientes fueron significativas en el caso del aprendizaje procedimental ($Fisher=0,006$), Denominación de sustantivos ($Fisher=0,002$), Denominación de acciones ($Fisher=0,006$) y Comprensión de Oraciones simples ($Fisher=0,012$).

3.3. RELACIÓN ENTRE FUNCIONES COGNITIVAS Y VARIABLES CLÍNICAS

Nos propusimos estudiar la relación existente entre los déficits objetivados en funciones cognitivas y en el estado de ánimo con las variables clínicas: edad de inicio, duración de la enfermedad y síntomas motores cardinales de la EP. En primer lugar estudiamos el estado de estas variables en la muestra de pacientes. El número de años de evolución de la enfermedad fue significativamente mayor en los pacientes en estadio avanzado. Además, el grupo de EP temprano obtuvo una puntuación significativamente inferior en la valoración motora global, así como en los síntomas de rigidez, estabilidad postural y bradicinesia. Ambos grupos no se diferenciaron en la edad de inicio de los síntomas y ni en la magnitud del temblor en reposo (tabla 49).

Tabla 49: Variables neurológicas en grupos de EP temprano y EP avanzado.

	EP temprano (n=25)	EP avanzado (n=18)	F	p
Edad de inicio de los síntomas	50,48 (10,91)	51,44 (6,59)	0,111	NS
Años de evolución	5,84 (5,70)	11,72 (5,63)	11,256	0,002
UPDRS-III (examen motor)	21,26 (11,04)	38,81 (10,10)	23,928	0,000
Temblor en reposo (Ítem 20 UPDRS-III)	1,78 (1,85)	1,81 (2,04)	0,002	NS
Rigidez (Ítem 22 UPDRS-III)	4,47 (2,61)	7,00 (2,92)	7,992	0,008
Estabilidad postural (Ítem 30 UPDRS-III)	0,48 (0,67)	1,50 (0,73)	20,546	0,000
Bradicinesia (Ítem 31 UPDRS-III)	1,43 (0,79)	2,81 (0,66)	32,986	0,000

A continuación, se realizaron análisis de regresión con las variables clínicas como variables independientes y el estado de ánimo y la ejecución en las tareas en las que se habían observado diferencias como variables dependientes.

3.3.1. Relación entre el estado de ánimo y variables clínicas

El resultado del análisis de regresión muestra que la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad explica un 13,4% de la varianza del estado de ánimo. Ninguna de las restantes variables clínicas obtuvo significación estadística para ser incluida en el modelo de regresión (tabla 50).

Tabla 50: Regresión lineal del BDI con variables clínicas.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
BDI	Global	0,134	8,940*			
	Temblor en reposo			-0,102	-	-
	Rigidez			0,023	-	-
	Estabilidad postural			0,149	-	-
	Bradicinesia			0,211	-	-
	Años de evolución			0,139	-	-
	Edad de inicio			-0,367*	0,134	0,134

*p<0,05

3.3.2. Relación de velocidad de procesamiento, atención y memoria de trabajo con variables clínicas

Los resultados presentados en la tabla 51 muestran que, en el caso del tiempo de decisión, ninguno de los síntomas motores obtuvo significación para ser incluido en el modelo de regresión. En cuanto al tiempo motor, la edad de inicio de los síntomas y los años de evolución de la enfermedad explicaron conjuntamente un 32,1% de la varianza, con una aportación absoluta individual del 25,2% y 15,6% respectivamente. En lo que respecta a la amplitud de la memoria de trabajo espacial, únicamente la edad de inicio de los síntomas obtuvo significación estadística, explicando un 16,9% de la varianza.

Tabla 51: Regresión lineal del tiempo motor y Localización Espacial con variables clínicas.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
Tiempo motor	Global	0,321	8,025*			
	Temblor en reposo			-0,156	-	-
	Rigidez			0,250	-	-
	Estabilidad postural			0,193	-	-
	Bradicinesia			0,159	-	-
	Años de evolución			0,523*	0,187	0,156
	Edad de inicio			0,412*	0,270	0,252
Localización espacial orden directo	Global	0,169	7,332*			
	Temblor en reposo			0,169	-	-
	Rigidez			0,250	-	-
	Estabilidad postural			-0,188	-	-
	Bradicinesia			-0,071	-	-
	Años de evolución			0,102	-	-
	Edad de inicio			-0,411*	0,169	0,169

*p<0,05

3.3.3. Relación de funciones visoespaciales y visoperceptivas con variables clínicas

Se encontró que temblor en reposo y estabilidad postural predicen conjuntamente un 22,8% de la varianza de la tarea de percepción visoespacial. El peso absoluto del temblor en reposo y la estabilidad postural es de un 12,2% y un 12% respectivamente. En cuanto al procesamiento visoperceptivo, la estabilidad postural y la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad explicaron un 25,8% de la varianza, con una aportación absoluta individual del 16,5% y el 14,5% respectivamente (tabla 52).

Tabla 52: Regresión lineal de funciones visoespaciales y visoperceptivas con variables clínicas.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
JLOT	Global	0,228	5,173*			
	Temblor en reposo			0,350*	0,137	0,122
	Rigidez			0,947	-	-
	Estabilidad postural			-0,348*	0,135	0,120
	Bradicinesia			0,710	-	-
	Años de evolución			0,825	-	-
	Edad de inicio			0,259	-	-
FRT	Global	0,258	6,085*			
	Temblor en reposo			0,056	-	-
	Rigidez			0,109	-	-
	Estabilidad postural			-0,415*	0,182	0,165
	Bradicinesia			0,093	-	-
	Años de evolución			-0,261	-	-
	Edad de inicio			-0,389*	0,164	0,145

*p<0,05

3.3.4. Relación entre funciones ejecutivas y variables clínicas

Los resultados del análisis de regresión lineal mostraron que la bradicinesia predice un 12,1% y un 14,6% del establecimiento y cambio de categorías en el WCST y la fluidez de acciones respectivamente (tabla 53).

Tabla 53: Regresión lineal de funciones ejecutivas y variables clínicas.

		Pacientes				
		R ²		β	pr ²	sr ²
WCST (categorías)	Global	0,121	5,090*			
	Temblor en reposo			0,031	-	-
	Rigidez			0,227	-	-
	Estabilidad postural			-0,146	-	-
	Bradicinesia			-0,348*	0,121	0,121
	Años de evolución			-0,158	-	-
	Edad de inicio			-0,264	-	-
Fluidez de acciones	Global	0,146	6,328*			
	Temblor en reposo			0,099	-	-
	Rigidez			-0,023	-	-
	Estabilidad postural			-0,074	-	-
	Bradicinesia			-0,382*	0,146	0,146
	Años de evolución			0,017	-	-
	Edad de inicio			0,053	-	-

*p<0,05

3.3.5. Relación de aprendizaje y memoria con variables clínicas

Se estudió la relación de las variables clínicas con el aprendizaje y el recuerdo a largo plazo verbal. Se realizó un análisis de regresión lineal, no encontrándose relación de las variables clínicas características de la EP con la afectación del aprendizaje ni con el recuerdo demorado de tipo verbal.

En cuanto a la memoria espacial, el temblor en reposo predice un 18,2% y 18,1% del aprendizaje y recuerdo a largo plazo visoespacial respectivamente. Por su parte, la estabilidad postural explica un 12,2% de la varianza del aprendizaje procedimental. Ninguna de las restantes variables clínicas obtuvo significación estadística para ser incluida en el modelo de regresión (tabla 54).

Tabla 54: Regresión lineal de aprendizaje y memoria con variables clínicas.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
Aprendizaje visoespacial	Global	0,182	8,003*			
	Temblor en reposo			0,426*	0,182	0,182
	Rigidez			-0,027	-	-
	Estabilidad postural			-0,044	-	-
	Bradicinesia			-0,067	-	-
	Años de evolución			-0,076	-	-
	Edad de inicio			-0,246	-	-
Recuerdo a largo plazo visoespacial	Global	0,181	7,931*			
	Temblor en reposo			0,425*	0,181	0,181
	Rigidez			-0,085	-	-
	Estabilidad postural			0,051	-	-
	Bradicinesia			0,093	-	-
	Años de evolución			-0,224	-	-
	Edad de inicio			0,124	-	-
Torre de Hanoi Ensayos con éxito	Global	0,147	5,999*			
	Temblor en reposo			-0,022	-	-
	Rigidez			0,039	-	-
	Estabilidad postural			-0,383*	0,147	0,147
	Bradicinesia			-0,227	-	-
	Años de evolución			-0,152	-	-
	Edad de inicio			-0,124	-	-

*p<0,05

3.3.6. Relación entre funciones lingüísticas y variables clínicas

Los análisis mostraron que la varianza en la tarea de denominación de sustantivos se explica en un 27,7% por la bradicinesia, mientras que en el caso de la denominación de acciones, la edad de inicio de los síntomas y los años de evolución de la enfermedad predicen conjuntamente un 30,2%, con una aportación absoluta individual del 23,2% y el 16,4% respectivamente. En cuanto a la resolución de anáforas, la rigidez explica un 17,9% y un 20,7% de las anáforas no-ambiguas y ambiguas. Ninguna de las restantes variables clínicas obtuvo significación para ser incluida en el modelo de regresión.

En lo que respecta a la comprensión de oraciones de relativo, se encontró que ninguno de los síntomas fundamentales de la EP ni la duración de la enfermedad poseen poder explicativo suficiente para ser incluidos en el modelo de regresión (tabla 55).

Tabla 55: Regresión lineal de funciones lingüísticas con variables clínicas.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
Denominación de sustantivos	Global	0,277	14,162*			
	Temblor en reposo			0,166	-	-
	Rigidez			0,078	-	-
	Estabilidad postural			-0,020	-	-
	Bradicinesia			-0,526*	0,277	0,277
	Años de evolución			-0,126	-	-
	Edad de inicio			-0,165	-	-
Denominación de acciones	Global	0,302	7,783*			
	Temblor en reposo			0,236	-	-
	Rigidez			0,019	-	-
	Estabilidad postural			0,105	-	-
	Bradicinesia			-0,064	-	-
	Años de evolución			-0,510*	0,250	0,232
	Edad de inicio			-0,428*	0,190	0,164
Anáforas no-ambiguas	Global	0,179	7,653*			
	Temblor en reposo			0,075	-	-
	Rigidez			-0,424*	0,179	0,179
	Estabilidad postural			0,143	-	-
	Bradicinesia			-0,029	-	-
	Años de evolución			0,045	-	-
	Edad de inicio			-0,118	-	-
Anáforas ambiguas	Global	0,207	9,110*			
	Temblor en reposo			0,110	-	-
	Rigidez			-0,454*	0,207	0,207
	Estabilidad postural			0,024	-	-
	Bradicinesia			0,098	-	-
	Años de evolución			0,174	-	-
	Edad de inicio			-0,302	-	-

*p<0,05

3.4. RELACIÓN ENTRE FUNCIONES COGNITIVAS Y VOLUMEN EN RESONANCIA MAGNÉTICA.

Estudiamos la relación entre el estado de las funciones cognitivas y el volumen del hipocampo, núcleo caudado y ventrículos laterales, obtenido a partir de las imágenes de resonancia magnética, mediante el procedimiento de estereología. En la tabla 56 se presentan las diferentes estructuras cerebrales analizadas, junto con su valor relativizado en función del volumen intra-craneal (VIC).

Tabla 56: Volumen de las estructuras cerebrales.

	Volumen en resonancia magnética	EP (n=17)
Hipocampo izquierdo	Vol. hipocampo izquierdo (mm ³)	2210,66 (256,53)
	Vol. hipocampo izquierdo/VIC x 100 (mm ³)	0,18 (0,02)
	Vol. hipocampo anterior izquierdo (mm ³)	1237,11 (158,00)
	Vol. hipocampo anterior izquierdo/VIC x 100 (mm ³)	0,10 (0,02)
	Vol. hipocampo posterior izquierdo (mm ³)	973,54 (124,62)
	Vol. hipocampo posterior izquierdo/VIC x 100 (mm ³)	0,08 (0,01)
Hipocampo derecho	Vol. hipocampo derecho (mm ³)	2165,33 (279,37)
	Vol. hipocampo derecho/VIC x 100 (mm ³)	0,17 (0,02)
	Vol. hipocampo anterior derecho (mm ³)	1232,69 (154,93)
	Vol. hipocampo anterior derecho/VIC x 100 (mm ³)	0,10 (0,01)
	Vol. hipocampo posterior derecho (mm ³)	932,65 (154,57)
	Vol. hipocampo posterior derecho/VIC x 100 (mm ³)	0,07(0,01)
Núcleo caudado	Vol. núcleo caudado izquierdo (mm ³)	2807,14 (592,28)
	Vol. núcleo caudado izquierdo/VIC x 100 (mm ³)	0,22 (0,05)
	Vol. núcleo caudado derecho (mm ³)	2748,51 (560,69)
	Vol. núcleo caudado derecho/VIC x 100 (mm ³)	0,22 (0,05)
Ventrículos laterales	Vol. ventrículos laterales (mm ³)	17919,56(11145)
	Vol. ventrículos laterales/VIC x 100 (mm ³)	1,36 (0,80)

VIC: volumen intra-craneal

Se realizaron análisis de regresión utilizando los valores relativizados en función del volumen intra-craneal (VIC). En general, la formación hipocampal es la estructura que mejor predice la ejecución de los enfermos de Parkinson en las funciones cognitivas. En concreto, es la porción posterior del hipocampo derecho la estructura que cuenta con un peso más significativo. A continuación se detallan los resultados encontrados.

Los resultados muestran que el hipocampo derecho predice el estado de la velocidad de procesamiento y de la memoria de trabajo espacial. En concreto, la porción posterior predice un 27,9% del tiempo de decisión y un 36,1% del tiempo motor. Por su

parte, la amplitud de la memoria de trabajo espacial se explica en un 26,6% por la región anterior del hipocampo derecho (tabla 57).

Tabla 57: Regresión lineal de velocidad de procesamiento y memoria de trabajo con volumen en resonancia magnética.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
Tiempo de decisión	Global	0,279	5,803*			
	Hipocampo anterior izquierdo			0,386	-	-
	Hipocampo posterior izquierdo			0,710	-	-
	Hipocampo anterior derecho			0,147	-	-
	Hipocampo posterior derecho			-0,528*	0,279	0,279
	Núcleo caudado izquierdo			0,117	-	-
	Núcleo caudado derecho			0,128	-	-
	Ventrículos laterales			0,124	-	-
Tiempo motor	Global	0,361	8,503*			
	Hipocampo anterior izquierdo			0,294	-	-
	Hipocampo posterior izquierdo			0,528	-	-
	Hipocampo anterior derecho			0,088	-	-
	Hipocampo posterior derecho			-0,601*	0,361	0,361
	Núcleo caudado izquierdo			0,007	-	-
	Núcleo caudado derecho			0,123	-	-
	Ventrículos laterales			-0,007	-	-
Localización espacial orden directo	Global	0,266	5,450*			
	Hipocampo anterior izquierdo			-0,803	-	-
	Hipocampo posterior izquierdo			-0,550	-	-
	Hipocampo anterior derecho			0,516*	0,266	0,266
	Hipocampo posterior derecho			-0,376	-	-
	Núcleo caudado izquierdo			-0,176	-	-
	Núcleo caudado derecho			-0,030	-	-
	Ventrículos laterales			0,068	-	-

*p<0,05

En cuanto a las funciones visoespaciales y visoperceptivas, no se encontró relación entre ninguna de las variables cognitivas y el volumen de las estructuras cerebrales. Dentro de las funciones ejecutivas, la varianza de la fluidez de acciones es explicada en un 51,7% por la región anterior del hipocampo izquierdo y la posterior del derecho, con un peso individual absoluto del 50% y el 19,3% respectivamente (tabla 58). No se encontró relación entre el WCST y el volumen en resonancia magnética.

Tabla 58: Regresión lineal de funciones ejecutivas con volumen en resonancia magnética.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
Fluidez de acciones	Global	0,517	7,496*			
	Hipocampo anterior izquierdo			-1,059*	0,508	0,500
	Hipocampo posterior izquierdo			-0,351	-	-
	Hipocampo anterior derecho			0,168	-	-
	Hipocampo posterior derecho			0,658*	0,285	0,193
	Núcleo caudado izquierdo			0,012	-	-
	Núcleo caudado derecho			-0,224	-	-
	Ventrículos laterales			0,259	-	-

*p<0,05

En lo que respecta al aprendizaje y la memoria, los resultados muestran que la porción posterior del hipocampo derecho predice un 26,3% y un 26,2% de la varianza del aprendizaje verbal y visoespacial respectivamente, así como un 25,7% del recuerdo a largo plazo visoespacial. Por su parte, el núcleo caudado izquierdo predice un 29,6% de la varianza del recuerdo a largo plazo de material verbal. Ninguna de las estructuras cerebrales analizadas contó con poder predictivo sobre la varianza del aprendizaje procedimental (tabla 59 y tabla 60).

Tabla 59: Regresión lineal de aprendizaje y memoria verbal con volumen en resonancia magnética.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
Aprendizaje verbal	Global	0,263	5,367*			
	Hipocampo anterior izquierdo			-0,409	-	-
	Hipocampo posterior izquierdo			-0,134	-	-
	Hipocampo anterior derecho			-0,363	-	-
	Hipocampo posterior derecho			0,513*	0,263	0,263
	Núcleo caudado izquierdo			0,074	-	-
	Núcleo caudado derecho			-0,015	-	-
	Ventrículos laterales			0,122	-	-
Recuerdo a libre a largo plazo verbal	Global	0,296	5,324*			
	Hipocampo anterior izquierdo			0,023	-	-
	Hipocampo posterior izquierdo			0,248	-	-
	Hipocampo anterior derecho			-0,077	-	-
	Hipocampo posterior derecho			0,255	-	-
	Núcleo caudado izquierdo			0,544*	0,296	0,296
	Núcleo caudado derecho			-0,768	-	-
	Ventrículos laterales			-0,078	-	-

*p<0,05

Tabla 60: Regresión lineal de aprendizaje y memoria visoespacial con volumen en resonancia magnética.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
Aprendizaje visoespacial	Global	0,262	5,177*			
	Hipocampo anterior izquierdo			-0,334	-	-
	Hipocampo posterior izquierdo			-0,521	-	-
	Hipocampo anterior derecho			-0,268	-	-
	Hipocampo posterior derecho			0,512*	0,262	0,262
	Núcleo caudado izquierdo			-0,202	-	-
	Núcleo caudado derecho			-0,148	-	-
	Ventrículos laterales			0,071	-	-
Recuerdo a largo plazo visoespacial	Global	0,257	6,306*			
	Hipocampo anterior izquierdo			-0,224	-	-
	Hipocampo posterior izquierdo			-0,769	-	-
	Hipocampo anterior derecho			-0,218	-	-
	Hipocampo posterior derecho			0,507*	0,257	0,257
	Núcleo caudado izquierdo			-0,489	-	-
	Núcleo caudado derecho			-0,359	-	-
	Ventrículos laterales			0,197	-	-

*p<0,05

Finalmente, en lo referente a las funciones lingüísticas, el hipocampo posterior derecho predice un 23,9% de la varianza de la denominación de acciones. Sin embargo, el volumen de las estructuras cerebrales consideradas no contó con poder predictivo sobre el estado de las restantes variables lingüísticas (tabla 61).

Tabla 61: Regresión lineal de funciones lingüísticas con volumen en resonancia magnética.

		Pacientes				
		R ²	F	β	pr ²	sr ²
Denominación de acciones	Global	0,239	4,723*			
	Hipocampo anterior izquierdo			-0,450	-	-
	Hipocampo posterior izquierdo			-0,515	-	-
	Hipocampo anterior derecho			-0,315	-	-
	Hipocampo posterior derecho			0,489*	0,239	0,239
	Núcleo caudado izquierdo			-0,104	-	-
	Núcleo caudado derecho			-0,222	-	-
	Ventrículos laterales			0,139	-	-

*p<0,05

4. DISCUSIÓN

El principal objetivo del presente trabajo es el estudio de la afectación cognitiva en diferentes fases de la EP. Para ello, se ha analizado el rendimiento cognitivo de pacientes en fase temprana (EP-t), considerando como tales a los pacientes en estadio I y II, según la escala de Hoehn y Yarh, y en fase avanzada (EP-a), esto es, pacientes en estadio III y IV, según dicha escala. De cara a lograr una caracterización amplia del perfil neuropsicológico de cada fase, hemos utilizado un protocolo de examen diseñado para cubrir los principales dominios cognitivos. Nos planteamos como otros objetivos el estudio de la relación del perfil neuropsicológico con las variables clínicas y volumen de diferentes estructuras cerebrales, obtenido a partir de imágenes de RM.

4.1. PERFIL NEUROPSICOLÓGICO

En la evaluación de *screening inicial*, todos los pacientes mostraron un estado cognitivo general normal, sin indicios de demencia, según la puntuación en el MMSE. Asimismo, no se encontraron diferencias entre pacientes y sujetos sanos en la capacidad intelectual general, estimada mediante el subtest de Información del WAIS.

En cuanto al **estado de ánimo**, los pacientes presentaron mayor sintomatología depresiva, en comparación con los sujetos neurológicamente sanos. En concreto, un 28% del grupo de EP-t y un 40% del grupo de EP-a presentaron síntomas de depresión moderada o severa. Estos resultados son coincidentes con los datos disponibles en la literatura, que sitúan las alteraciones en el estado de ánimo como uno de los síntomas psiquiátricos más frecuentes, con una prevalencia que se sitúa en el 36-56% (Shulman et al., 2001; Rojo et al., 2003).

En la EP, al igual que en el caso de otras patologías neurológicas degenerativas, se han realizado estudios intentando determinar la relación entre afectación del estado de ánimo y el rendimiento cognitivo. En la actualidad existe relativo consenso en cuanto a la relación entre los niveles de depresión y el deterioro en el estado cognitivo general (Starkstein et al., 1990; Cubo et al., 2000, entre otros), si bien, los resultados sobre funciones cognitivas específicas no son concluyentes. Así, por ejemplo, mientras que Uekermann y cols. (2003) observaron que la depresión se asocia con un peor

rendimiento en memoria de trabajo verbal y medidas del funcionamiento ejecutivo, otros trabajos no apoyan dichos hallazgos (Troster et al., 1995a; Fernández et al., 2009;). Por otra parte, Grossman y cols (1992) no observaron relación entre el estado de ánimo y el procesamiento lingüístico, mientras que en un trabajo posterior, Skeel y cols. (2001) si encontraron relación entre la comprensión y la sintomatología depresiva. En nuestra investigación sólo se ha observado esta asociación con la memoria declarativa verbal y la denominación, resultados que serán detallados más adelante.

Como indicador relativamente “puro” de la **velocidad de procesamiento** hemos utilizado una tarea de tiempos de reacción (responder a un “target” presentado entre distractores). El grupo de EP-a, en comparación con los sujetos neurológicamente sanos, presentó un enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, tanto en el componente motor como en el cognitivo. Además, los pacientes con EP-a también mostraron una mayor lentitud motora, en comparación con el grupo de EP-t. En términos de prevalencia, cinco de los 18 sujetos del grupo de EP-a (27,8%) mostraron un rendimiento clínicamente alterado en el componente cognitivo de la velocidad de procesamiento, en comparación con los controles.

El déficit en tareas de tiempo de reacción ha sido frecuentemente descrito en la EP. Sin embargo, los procedimientos utilizados en gran parte de las investigaciones, o al menos las descripciones que se hacen de los mismos, no permiten diferenciar entre sus componentes, por lo que los resultados son difíciles de interpretar. En nuestro caso, el procedimiento utilizado permite que podamos interpretar nuestros resultados como una evidencia a favor de que el enlentecimiento de los pacientes en estadio avanzado no se reduce al componente motor, sino que afecta también al componente cognitivo o de toma de decisión.

Por lo que se refiere a la relación entre la velocidad de procesamiento y la fase de la enfermedad, la mayoría de los trabajos han recurrido a muestras heterogéneas en cuanto al grado de afectación de la enfermedad (Hietanen y Teräväinen, 1986; Dubois et al., 1988; Jahanshahi et al., 1992; Jordan et al., 1992; Kutukcu et al., 1999; Akamatsu et al., 2008) o escasamente definidas desde el punto de vista neurológico (Evarts et al., 1981; Girotti et al., 1988; Spicer et al., 1994).

Uno de los escasos trabajos en los que se considera el grado de afectación de los pacientes es el realizado por Frias y cols. (2007), aunque tampoco en este caso se diferencien adecuadamente los componentes motor y cognitivo. Sus resultados mostraron que el grupo de EP avanzado, en comparación con el grupo temprano, rindió significativamente peor en las pruebas de tiempo de reacción con elección (CRT). Estos resultados apoyarían nuestros hallazgos en el sentido de poner de manifiesto que la alteración en la velocidad de procesamiento no es homogénea, sino que se produce en mayor medida en los pacientes en fase más avanzada. Camicioli y cols., (2008), por el contrario, informan de déficits en pacientes en los estadios iniciales (H&Y I-II) en tareas de tiempo de reacción con elección. Una posible razón para esta discrepancia podemos encontrarla en el hecho de que los pacientes estudiados por el grupo de Camicioli no habían recibido aún tratamiento para la EP. Nuestros pacientes recibían levodopa, un tratamiento que se ha asociado con un mejor rendimiento en velocidad de procesamiento (Pullman et al., 1988; Harrison et al., 1995). En cualquier caso, hay que señalar que, a pesar de que el grupo de pacientes tempranos no se diferenció significativamente del grupo control, el 16% de los pacientes de este grupo, mostraron un rendimiento clínicamente alterado en el componente cognitivo de la velocidad de procesamiento.

Uno de los instrumentos utilizados para valorar las **funciones atencionales y memoria de trabajo** es el PASAT. Independientemente del estadio de la enfermedad, pacientes y controles mostraron un rendimiento similar. De hecho, únicamente un paciente de cada grupo mostró una ejecución clínicamente alterada.

Existen pocos datos disponibles sobre el rendimiento de los sujetos con EP en esta prueba. Dujardin y cols., (2007) observaron que los pacientes en fase inicial (recién diagnosticados y sin tratamiento farmacológico) únicamente mostraron una ejecución deficitaria cuando se emplearon procedimientos de presentación rápidos (1,6"). Este resultado es compatible con la ausencia de déficits obtenidos en la presente investigación para los EP-t, dado que hemos utilizado un tipo de presentación lento. Sin embargo, otros hallazgos obtenidos por el grupo de Dujardin (2007), así como en la investigación de Uc y cols., (2006) difirieron de nuestros resultados. Al recurrir a muestras de pacientes con diferente grado de afectación neurológica y diferentes procedimientos de presentación (2,8" y 2", respectivamente), ambas investigaciones

encontraron que los pacientes rindieron de forma alterada. Debe tenerse en cuenta que nuestro procedimiento difiere de los utilizados en estos estudios. Además de haber optado por un tiempo de presentación lento (3"), se disminuyó considerablemente la demanda de cálculo mental: el sujeto debía decir si el último número que había escuchado era mayor o menor que el que le precedía, en lugar de la suma de ambos números que se solicita en la versión original. Es posible que la discrepancia entre la normalidad observada en la ejecución de nuestros pacientes y las alteraciones descritas en ambas investigaciones, se deba a esta modificación.

Otro de los procedimientos empleados en la presente investigación para valorar las funciones atencionales y la memoria de trabajo son las tareas de span verbal y visual. A partir de las puntuaciones obtenidas en la prueba de Dígitos, nuestros resultados muestran que los pacientes, independientemente de la severidad de la enfermedad, no presentan alteraciones en la memoria de trabajo verbal, tanto en lo que respecta a la amplitud (span verbal directo) como al uso o manipulación de la información (span verbal inverso). Sin embargo, en la prueba de Localización Espacial, el grupo de EP-a presentó una menor amplitud de la memoria de trabajo espacial (span visual directo), no diferenciándose en el uso o manipulación de la información (span visual inverso). El grupo de EP-t no se diferenció del grupo control.

Nuestros resultados indican que hay una afectación de la memoria de trabajo, medida mediante pruebas de span, pero que esta afectación se produce de forma asimétrica, siendo en la memoria visoespacial donde se aprecian alteraciones. Estos resultados son coincidentes con la mayoría de las publicaciones consultadas, tanto en lo que respecta a la conservación de la memoria de trabajo verbal (Dalrymple-Alford et al., 1994; Goldman et al., 1998; Nuhman y Deuschl, 2002; Gilbert et al., 2005; Dujardin et al., 2007; Galtier et al., 2009; entre otros), como a la afectación de la memoria de trabajo visoespacial (Fournet et al., 1996; Kemps et al., 2005; Stoffers et al., 2003; Galtier et al., 2009). Un panorama diferente se ha observado cuando se han incrementado las demandas de las tareas mediante la utilización de tareas concurrentes, procedimientos que exijan una mayor manipulación de la información, o la elaboración de una estrategia para su correcta resolución. En estos casos, la alteración de la memoria de trabajo es más generalizada, afectando tanto al dominio verbal como al visoespacial (Owen et al., 1993; Owen et al., 1997; Gilbert et al., 2005; Kemps et al., 2005).

Nuestros resultados también indican que, en el caso de la memoria de trabajo espacial, las alteraciones presentes en el grupo de EP-a se relacionan más con un déficit en la amplitud, que con el uso o manipulación de la información. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones llevadas a cabo por otros autores no permiten distinguir entre ambos componentes (span directo vs span inverso). Recientemente, nuestro grupo de investigación analizó ambos componentes de la memoria de trabajo, a partir de una muestra de pacientes con diferente grado de afectación neurológica, obteniéndose resultados similares a los encontrados en el presente trabajo (Galtier et al., 2009)

Existen escasas investigaciones en las que se haya estudiado la memoria de trabajo diferenciando el estadio de la enfermedad. Además, los resultados son contradictorios. Fournet y cols., (1996) han descrito déficits en tareas de span visual en pacientes en fase inicial, mientras que los resultados de la línea de trabajos desarrollada por el grupo de Owen son coincidentes con los obtenidos en nuestro estudio. Estos autores encontraron que cuando la memoria de trabajo visual es valorada mediante pruebas tipo span, el rendimiento se encuentra alterado, únicamente en los estadios avanzados de la enfermedad (Owen et al., 1992; 1997). Al recurrir a procedimientos de valoración más complejos, que exigen la generación de estrategias para su resolución, también los pacientes en fases iniciales muestran un rendimiento deficitario. De cualquier forma, debe tenerse en cuenta que, aunque el grupo de EP-t no se diferenció de los sujetos sanos, un 36% de la muestra presentó una ejecución clínicamente alterada en la amplitud de la memoria de trabajo espacial.

En cuanto al estado de las **funciones visoespaciales y visoperceptivas**, el Juicio de Orientación de Líneas (JLOT) y el test de Reconocimiento de Caras (FRT) se encuentran entre las pruebas más utilizadas para su valoración. En el caso del grupo de EP-a, la ejecución estuvo alterada en ambos instrumentos. En el JLOT más de la mitad de la muestra rindió de forma deficitaria (58,82%), mientras que en el FRT el porcentaje de pacientes alterados se situó en torno al 47%. En cuanto al grupo de EP-t, a pesar de que el 32% de la muestra presentó un rendimiento clínicamente alterado en ambas pruebas, las diferencias de rendimiento como grupo únicamente fueron significativas en el FRT.

Investigaciones previas también han encontrado déficits en las funciones visoespaciales y visoperceptivas, evaluadas mediante el JLOT (Finton et al., 1998; Bruna et al., 2000; Alegret et al., 2001a; Sánchez Rodríguez, 2002; Uc et al., 2006; Galtier et al., 2009) y el FRT (Levin et al., 1989; Bruna et al., 2000; Sánchez Rodríguez, 2002). Asimismo, algunos autores han puesto de manifiesto que en la EP se produce una afectación relativamente temprana de estas funciones, y que su estado se relaciona con la severidad de la sintomatología neurológica (Boller et al., 1984; Levin et al., 1990; Bruna et al., 2000; Alegret et al., 2001a). Sin embargo, según nuestra revisión, únicamente Huber y cols., (1989) han valorado las funciones visoespaciales comparando el rendimiento en estadios iniciales y avanzados de la enfermedad. Para ello recurrieron a una prueba de razonamiento visoespacial (Raven) y encontraron que los pacientes en estadio avanzado (H&Y III-IV) rindieron de forma alterada. Sin embargo, los pacientes en estadio temprano (H&Y I-II) no se diferenciaron de los sujetos sanos, lo que iría en la línea de nuestros resultados.

Para el examen de **funciones visoconstructivas** empleamos el subtest de cubos del WAIS. Para la valoración de la ejecución de los sujetos utilizamos, por un lado, el procedimiento estándar (sin bonificaciones por tiempo), observándose un peor rendimiento del grupo EP-a. Por otro lado, se valoró la ejecución de los sujetos contabilizando los cubos correctamente colocados en cada diseño. Además, con el objetivo de distinguir el efecto que pudiera tener la velocidad de procesamiento sobre el rendimiento en esta tarea, decidimos permitir a los sujetos hasta dos minutos de tiempo extra, tras la finalización del tiempo establecido para la versión original. Siguiendo este procedimiento, pacientes y controles no se diferenciaron en la precisión de la ejecución, incluso en el tiempo estándar. Por otro lado, el grupo de EP-a invirtió más tiempo en la prueba, lo que estaría relacionado con la afectación de la velocidad de procesamiento.

El rendimiento de los pacientes con EP en la tarea de Cubos ha sido valorado como deficitario en la mayor parte de las investigaciones realizadas. (Hietanen y Teräväinen, 1986; Girotti et al., 1988; Lichter et al., 1988; Huber et al., 1989; Goldman et al., 1998; Bruna et al., 2000; Nuhman y Deuschl, 2002; Sánchez Rodríguez, 2002; Uc et al., 2006). En estas investigaciones se utiliza el procedimiento estándar de la prueba de Cubos, aunque no suelen concederse las bonificaciones por tiempo. En nuestro estudio, utilizando dicho procedimiento obtenemos también diferencias

significativas entre los pacientes con EP-a y los sujetos del grupo control. Sin embargo, consideramos que el procedimiento estándar es poco adecuado para realizar una valoración precisa de la ejecución de los pacientes. No sólo se limita el tiempo de ejecución, sino que se realiza además una valoración dicotómica de la misma: cada ítem se valora como correcto o incorrecto, independientemente de lo lejano o cercano que esté al diseño final del modelo. De esta forma, si un paciente ha conseguido colocar correctamente tres de las cuatro piezas de un diseño simple, u ocho de las nueve de un diseño complejo, se valora con 0 puntos, frente a los 4 puntos otorgados a una ejecución correcta. Siguiendo ese procedimiento se maximizan, posiblemente de forma artificiosa, las diferencias entre ejecuciones correctas e incorrectas. En nuestro caso, para captar más fielmente las capacidades de los sujetos, hemos valorado también la precisión de la ejecución a partir del número de cubos bien colocados en cada diseño. Este procedimiento permite cuantificar la mayor o menor aproximación de cada sujeto a la ejecución “correcta”, con lo que se plasman de forma más graduada las diferencias en la resolución de la tarea. Utilizando este tipo de valoración, no se obtienen diferencias significativas entre pacientes y controles, lo que pone de manifiesto que el procedimiento estándar, habitualmente utilizado, puede magnificar las diferencias. En cualquier caso, el que no se obtenga un efecto de grupo con el sistema de valoración graduada no implica que entre los pacientes con EP, especialmente entre los de fase avanzada, no existan déficits visoconstructivos: incluso transcurridos los dos minutos de tiempo adicional, el 31,25% del grupo de EP-a y el 24% de los pacientes con EP-t mostraron una ejecución alterada.

Para el estudio de las **funciones ejecutivas** recurrimos al test de Stroop, al test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WCST) y una serie de pruebas de fluidez verbal ante consignas (fonética, semántica, acciones). El test de Stroop es considerado como una medida de la capacidad de inhibición de respuestas. La ejecución de ambos grupos de pacientes en esta prueba no se diferenció del grupo control. De hecho, únicamente tres sujetos del grupo de EP-t mostraron un rendimiento clínicamente alterado. Los resultados obtenidos hasta la fecha con el test de Stroop resultan contradictorios. Algunas investigaciones, recurriendo a muestras heterogéneas en cuanto al grado de afectación neurológica, han observado que los pacientes muestran un rendimiento deficitario (Hietanen y Teräväinen, 1986; Muslimovic et al., 2007; Hsieh et al., 2008). Sin embargo, dos trabajos recientes, estudiaron el rendimiento en distintos

estadios de la enfermedad y no observaron diferencias, en comparación con los sujetos sanos (Dujardin et al., 2007; Frias et al., 2007). Nuestros resultados apoyan los hallazgos obtenidos por estos últimos.

En cuanto al WCST, es una prueba que requiere la elaboración de estrategias y la habilidad para utilizar el feedback del entorno para cambiar el set mental en función de un objetivo. El grupo de EP-a cometió más errores y fue capaz de completar un menor número de categorías, mientras que el rendimiento del grupo de EP-t no se diferenció de los sujetos neurológicamente sanos.

Un gran número de investigaciones han recurrido al WCST como medida del funcionamiento ejecutivo y ha encontrado que los pacientes con EP muestran un rendimiento deficitario (Bowen et al., 1975; Lees y Smith, 1983; Dubois et al., 1988; Nuhsman y Deuschl, 2002; Sánchez Rodríguez, 2002; Witt et al., 2002; Muslimovic et al., 2007, entre otros). Sin embargo, según nuestra revisión, no existen datos sobre la ejecución en esta prueba de pacientes con distinto grado de afectación neurológica. Alevriadou y cols., (1999), mediante un procedimiento de análisis correlacional, encontró que la progresión de la sintomatología motora (UPDRS-EM) se relacionó con la alteración en el WCST. Este resultado iría en la misma línea de nuestros hallazgos, dado que en nuestro estudio únicamente los pacientes en fase avanzada se diferenciaron de los sujetos sanos. Los datos sobre la prevalencia indican que el 22,22% de los pacientes del grupo de EP-a mostró un rendimiento clínicamente alterado.

En lo referente a las pruebas de fluidez verbal ante consignas, tanto pacientes como controles mostraron un rendimiento similar en la fluidez fonética y semántica, tanto en la producción total como en las estrategias de producción utilizadas (agrupaciones o saltos). La ausencia de diferencias entre pacientes y controles en estas pruebas apoya los hallazgos obtenidos en varios estudios previos (Levin et al., 1989; Troyer et al., 1998; Mimura et al., 2006, entre otros), aunque otros autores han observado un rendimiento deficitario en los pacientes con EP (Bouquet et al., 2003; Muslimovic et al., 2007; Stefanova et al., 2001, entre otros). Por otra parte, no hemos observado diferencias en las estrategias de producción, un resultado que iría en la línea de los observados por Troyer y cols. (1998) y Raskin y cols. (1992). En ambos estudios

la ausencia de diferencias en producción total estuvo también acompañada por la no diferenciación en las estrategias usadas.

En contraste con la normalidad observada en las pruebas clásicas de fluidez verbal, la tercera modalidad utilizada, la fluidez de acciones, puso de manifiesto un rendimiento alterado en el grupo de EP-a. Existen escasos antecedentes del rendimiento de los pacientes con EP en esta prueba. Aunque en el primer estudio del que tenemos información (Piatt et al., 1999b) estas alteraciones sólo se apreciaron en el caso de los enfermos de Parkinson con demencia, en la posterior investigación realizada por Signorini y Volpato (2006) los pacientes sin demencia mostraron también un rendimiento deficitario. Nuestros hallazgos son coincidentes con los obtenidos por Signorini y Volpato, no sólo por la presencia de alteraciones en la generación de acciones sino por la ausencia de las mismas en el caso de las consignas fonética y semántica.

En lo que respecta a las **funciones mnésicas**, la memoria declarativa verbal se valoró mediante el aprendizaje y recuerdo de listas de palabras (TAVEC), mientras que en la modalidad visual, se recurrió a una prueba de aprendizaje y recuerdo visoespacial (8/30 SRT). Además, utilizamos la torre de Hanoi para evaluar la capacidad de aprendizaje procedimental.

Dentro de la memoria declarativa verbal, el grupo de EP-a mostró una menor capacidad de aprendizaje de listas de palabras, junto con una alteración en el recuerdo espontáneo tras distintos intervalos de demora. Estas diferencias se mantienen aunque se den claves semánticas para la recuperación de la información. En el ensayo de reconocimiento, por el contrario, los pacientes alcanzaron un rendimiento similar al de los sujetos sanos. Por su parte, el grupo de EP-t mostró un rendimiento en la capacidad de aprendizaje y memoria declarativa verbal similar al de la muestra control. Los resultados del análisis de prevalencia indican que únicamente dos pacientes rindieron de forma alterada en este grupo.

Nuestros resultados irían en la línea de un elevado número de investigaciones que han encontrado alteración en el aprendizaje y recuerdo tras demora de material verbal (Stefanova et al., 2001; Uc et al., 2006; Muslimovic et al., 2007, entre otros). Sin

embargo, a diferencia de estos trabajos, el perfil de afectación de la memoria observado en nuestros pacientes no se limita a un déficit en la adquisición y evocación espontánea de nueva información. El grupo de EP-a presentó alteración en el recuerdo guiado y, por otro lado, no se diferenció de los controles en el uso de espontáneo de estrategias semánticas ni seriales. Estos resultados irían en contra de la hipótesis de que el déficit en memoria se explica por una alteración en el uso de estrategias auto-elaboradas de codificación y recuperación de la información. En este sentido, investigaciones recientes han cuestionado este perfil tradicional de afectación de la memoria y, coincidiendo con nuestros hallazgos, han observado que los déficits de memoria persisten tras la administración de ayudas externas que faciliten el recuerdo (claves semántica, reconocimiento) (Sommer et al., 1999; Kelly et al., 2004; Higginson et al., 2005; Vingerhoets et al., 2005).

Por otra parte, existen pocos datos que hayan relacionado la alteración en la memoria verbal con el grado de afectación neurológica en la EP y, en ningún caso, esto se ha hecho mediante pruebas que permitan valorar la capacidad de aprendizaje. Huber y cols. (1989), utilizando una prueba de memoria verbal asociativa, observaron que los pacientes en fase avanzada rindieron peor que el grupo en estadio leve, y ambos mostraron una ejecución deficitaria en comparación con los controles. Recientemente, Whittington y cols. (2006) observaron que los pacientes en fase avanzada mostraron un peor rendimiento en una prueba de recuerdo inmediato de palabras por reconocimiento. Estos datos irían en la línea de nuestros hallazgos, indicando que en la EP la alteración de la memoria se relaciona con el nivel de afectación neurológica.

No planteamos profundizar en la naturaleza de la alteración en memoria verbal presente en la EP. Algunos estudios sugieren que en la EP, el envejecimiento es un factor de riesgo para la aparición de deterioro cognitivo de mayor peso que en la población normal (Aarsland et al., 2007; Kitayama et al., 2007, entre otros), Por otro lado, los pacientes con EP presentaron alteración en el estado de ánimo, lo que podría estar relacionado con el estado de su memoria. Considerando estos datos, tratamos de determinar en que medida las variaciones en el estado de ánimo o el propio envejecimiento podían explicar la capacidad de aprendizaje y recuerdo de listas de palabras, tanto en condiciones normales (grupo control) como patológicas (grupo de pacientes).

En el caso del grupo control, la edad explicó más del 55% de la varianza de la capacidad de aprendizaje y recuerdo espontáneo tras demora. En cuanto a los ensayos de recuerdo guiado el porcentaje predicho por la edad también fue elevado aunque ligeramente inferior (40-53%). Sin embargo, en el grupo de pacientes, la capacidad predictiva de la edad fue mucho menor (11-18%). Por lo tanto, la ejecución deficitaria de los pacientes no sólo no se relacionaría con un mayor efecto perjudicial de la edad en este grupo, sino que, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos sanos, la edad pierde valor explicativo. Por otro lado, la depresión sólo tuvo valor predictivo en el aprendizaje y recuerdo libre a largo plazo del grupo de pacientes y los porcentajes de varianza explicada fueron reducidos (9-11%), indicando que la alteración observada en memoria verbal no debe atribuirse a la presencia de depresión. Estos resultados apoyan los hallazgos de otras investigaciones que han encontrado que los pacientes con EP, con y sin depresión, no se diferencian en la memoria verbal inmediata ni en el recuerdo tras demora, espontáneo y con claves (semánticas y reconocimiento) (Uekermann et al., 2003; Higginson et al., 2005)

En lo referente a la memoria declarativa visual, los pacientes con EP-a presentaron déficits en la capacidad de aprendizaje visoespacial, aunque no se observó alteración en el recuerdo tras demora, ni de forma espontánea, ni por reconocimiento. El grupo de EP-t no se diferenció de los controles en la memoria visoespacial, si bien el 20% de la muestra rindió de forma alterada en el aprendizaje de este tipo de material.

En comparación con la memoria verbal, la memoria declarativa visual en la EP ha sido menos estudiada. En términos generales, se han observado déficits en el recuerdo inmediato y tras demora de figuras geométricas (Revonsuo et al., 1993; Sánchez et al., 1995; Stefanova et al., 2001; Sánchez Rodríguez, 2002; Uc et al., 2006, entre otros). En lo que respecta a las tareas de reconocimiento los resultados no son concluyentes. Flowers y cols., (1984) encontraron que los pacientes rinden normalmente en este tipo de pruebas. Sin embargo, al comparar la ejecución de pacientes con distinto grado de afectación neurológica, Whittington y cols., (2006) observaron que los pacientes en estadio avanzado mostraron una ejecución alterada en pruebas de recuerdo inmediato por reconocimiento.

Por otra parte, a excepción de la línea de trabajos desarrolla por Pillon y cols., prácticamente no existen datos sobre la capacidad de aprendizaje visoespacial en la EP. Estos autores recurrieron a una tarea que implicaba asociar dibujos de objetos familiares con su ubicación espacial sobre una matriz, observando que los pacientes rindieron de forma deficitaria en el aprendizaje y recuerdo tras demora. En un estudio posterior, compararon el rendimiento de pacientes en estadio leve (H&Y I-II) con pacientes en fase moderada (H&Y III) y observaron que ambos grupos se diferenciaron del grupo control, pero no entre sí. Sin embargo, esta afectación no se relacionó con la ejecución en una prueba de percepción visoespacial (JLOT). Además, se observó que los pacientes también rindieron de forma alterada en una prueba homóloga de aprendizaje verbal. A partir de estos datos, los propios autores concluyen que los déficits observados no se explican por una alteración específica del aprendizaje espacial, sino que se deben a un déficit en aprendizaje asociativo que afectaba tanto al aprendizaje espacial como al verbal (Pillon et al., 1996; Pillon et al., 1998).

Con el fin de profundizar en la naturaleza de la alteración de la memoria visoespacial, estudiamos en qué medida la alteración en la amplitud de la memoria de trabajo espacial y la alteración en la percepción visoespacial podían predecir el estado del aprendizaje visoespacial. Además, siguiendo el mismo procedimiento que en la memoria declarativa verbal, también analizamos la relación con la edad y la depresión. En el caso del grupo control, nuevamente fue la edad la única variable con poder predictivo, con unos porcentajes que se situaron entre el 32% y 42%. En cuanto al grupo de EP, las alteraciones en la amplitud de la memoria de trabajo espacial y en la percepción visoespacial predijeron cerca del 33% del déficit en el aprendizaje visoespacial. Estos resultados indican que, en la afectación del aprendizaje espacial en la EP, los factores que juegan un papel relevante son los déficits en percepción y memoria de trabajo visoespacial.

El aprendizaje procedimental ha sido ampliamente estudiado en la EP, siendo el test de tiempo de reacción serial (SRT) la prueba más frecuentemente utilizada para su valoración. La mayoría de los trabajos han encontrado que los pacientes rinden de forma deficitaria en esta prueba (Ferraro et al., 1993; Somer et al., 1999; Helmuth et al., 2000; Werheid et al., 2003b; Gawrys et al., 2008, entre otros). Sin embargo, al recurrir a pruebas como lectura en espejo y el rotor de persecución, existen investigaciones que

encuentran una ejecución alterada (Yamadori et al., 1996; Haaland et al., 1997; Sarazin et al., 2002), mientras que en otros casos el rendimiento objetivado en los pacientes no se diferencia de los controles (Soliveri et al., 1997; Koenig et al., 1999; Gawrys et al., 2008;). Por otra parte, existen menos trabajos que hayan recurrido a pruebas como la torre de Hanoi y la torre de Toronto. Con este tipo de pruebas, la mayoría de investigaciones encuentran que los pacientes rinden de forma deficitaria (Saint Cyr et al., 1988; Vakil y Herishanu-Naaman, 1998; Vakil et al., 2004; Schneider, 2007).

En nuestra investigación, para la valoración del aprendizaje procedimental recurrimos a la torre de Hanoi y nuestros resultados van en la línea de los obtenidos por los autores señalados anteriormente. En esta prueba podemos distinguir dos fases: entrenamiento y examen. En la fase de entrenamiento, todos los grupos rinden de forma similar. Sin embargo, en el primer ensayo de la fase de examen comienzan a aparecer diferencias entre controles y pacientes, observándose que aproximadamente un 25% de los mismos, tanto del grupo temprano como avanzado, no logran realizar con éxito este ensayo. Este resultado indicaría una dificultad, compartida por ambos grupos de pacientes, para generalizar el procedimiento adquirido en la primera fase a la tarea de examen, de mayor complejidad. La fase de examen diferenció, además, entre pacientes en estadio temprano y avanzado: mientras que los primeros fueron capaces de alcanzar finalmente un rendimiento similar al observado en la muestra control, los EP-a no mejoraron su ejecución transcurridos los cinco ensayos de aprendizaje.

En lo que respecta a la relación entre el estado de la memoria procedimental y el grado de afectación neurológica, los estudios previos se han realizado casi exclusivamente con el SRT, obteniéndose resultados diversos (ver, por ejemplo Westwater et al., 1998; Sommer et al., 1999; Muslimovic et al., 2007; Gawrys et al., 2008) Según nuestra revisión, no se ha realizado con anterioridad la comparación del rendimiento en la torre de Hanoi de pacientes con EP en diferentes estadios.

En cuanto a las **funciones lingüísticas**, en la presente investigación hemos valorado la producción y comprensión del lenguaje a través de diferentes instrumentos. Dentro de la producción, estudiamos la denominación por confrontación visual, así como la generación de acciones por asociación semántica. Por otra parte, valoramos la

comprensión de oraciones simples y con cláusula subordinada, así como la resolución de anáforas.

En cuanto a la prueba de denominación, los resultados mostraron que el grupo de EP-a cometió un mayor número de errores e invirtió más tiempo en responder, en comparación con el grupo de EP-t y la muestra control. Sin embargo, el rendimiento observado en el grupo de pacientes en estadio temprano fue similar al de los sujetos neurológicamente sanos. La dificultad de la denominación de acciones fue superior a la de sustantivos, si bien dicho efecto del tipo de tarea fue similar en pacientes y controles. En términos de prevalencia, en el grupo de EP-a el 83,33% de la muestra presentó un rendimiento clínicamente alterado en la denominación de sustantivos, mientras que en el caso de la denominación de acciones dicho porcentaje fue del 55,56%. En cuanto al grupo de EP temprano, a pesar de que como grupo no presentaron un rendimiento significativamente inferior, un 32% mostró una ejecución deficitaria en la denominación de sustantivos y un 12% lo hizo en la denominación de acciones.

A partir de los datos que sugieren que la generación de verbos se relaciona con el córtex prefrontal, mientras que la generación de sustantivos estaría más asociada a la corteza posterior, algunos trabajos han estudiado si en la EP existen diferencias entre la ejecución en la denominación de acciones y de objetos. Los resultados de estas investigaciones previas coinciden con nuestros hallazgos, en cuanto a que los pacientes rinden de forma alterada en ambas pruebas, presentando un peor rendimiento en la denominación de acciones en comparación con la de sustantivos (Bertella et al., 2002; Cotelli et al., 2007; Rodríguez-Ferreiro et al., 2009). Sin embargo, estos autores no encontraron efecto del tipo de tarea para el grupo control, un efecto que sí se observa en nuestro estudio y que estaría apoyado por un gran número de publicaciones que encuentran que en la población general la denominación de acciones resulta más difícil que la de sustantivos (ver revisión Mätzig et al., 2009)

Por otra parte, existen pocos datos sobre la denominación en diferentes estadios de la enfermedad. Huber y cols. (1989) recurrió a una prueba de denominación de objetos familiares y observaron, al igual que en nuestro estudio, que los pacientes en estadios avanzados (H&Y, III-IV) rindieron de forma alterada, no encontrándose diferencias entre el grupo de EP en fase temprana (H&Y, I-II) y la muestra control.

Según nuestro conocimiento, no existen datos sobre la denominación de acciones en función del grado de afectación neurológica.

Bertella y cols., (2002) proponen que un factor que puede ser relevante para explicar la alteración de la denominación de material pictórico en los pacientes de EP es la presencia de déficits visoperceptivos. Sin embargo, esta propuesta la realizan tras comparar la ejecución en denominación con la ejecución en una tarea de inteligencia no-verbal (test de Raven), una prueba en la que intervienen no sólo componentes perceptivos sino la capacidad de razonamiento abstracto. En nuestro caso, contamos con datos más adecuados para estudiar la contribución de las alteraciones en las funciones visoespaciales y visoperceptivas, descritas con anterioridad, al rendimiento en la prueba. En primer lugar, realizamos un análisis del tipo de errores cometidos, observando que el grupo EP-a cometió un número similar de errores perceptivos y semánticos. Por otro lado, los análisis de regresión demostraron que en el grupo control la percepción visoespacial fue la única variable que obtuvo un peso relevante sobre la ejecución en denominación en los aciertos (33,4%) y, muy especialmente, en el tiempo invertido (60,3%). Sin embargo, en los pacientes las funciones visoespaciales y visoperceptivas contaron con un poder predictivo muy inferior en los tiempos de respuesta (17%) y algo menor (25%) en el caso de los aciertos. La edad y la sintomatología depresiva también obtuvieron cierto poder predictivo, si bien el porcentaje de varianza predicha se situaba en torno al 10%. El hecho de que no haya un predominio de errores perceptivos junto al hecho de que la percepción visual no tenga un papel más relevante en el grupo de pacientes que en el grupo control, indicaría que los déficits de denominación de los pacientes no puede atribuirse a una disfunción perceptiva, a diferencia de la propuesta realizada por Bertella y cols.

En la prueba de generación de acciones por asociación semántica los sujetos debían evocar una acción semánticamente relacionada al sustantivo presentado auditivamente. Se incluyeron tres tipos de sustantivos: sustantivos de acción sin derivados morfológicos, sustantivos de acción con derivados morfológicos y sustantivos cognitivos con derivados morfológicos. Encontramos un efecto del tipo de tarea, siendo la generación de acciones a partir de sustantivos cognitivos aquella en la que se cometieron más errores y el tiempo de respuesta fue mayor. Sin embargo, dicho efecto

fue similar para toda la muestra, no encontrándose diferencias de ejecución entre pacientes y controles en ninguna de las variables de la prueba.

Estos resultados no coinciden con los hallazgos de investigaciones previas que sí han encontrado que los pacientes rinden de forma deficitaria en la generación de acciones, tanto a partir de un sustantivo como de otro verbo (Péran et al., 2003; Crescentini et al., 2008). En nuestro estudio, para evitar el uso de otras vías de asociación que no fueran la semántica, no se permitía producir asociados que fueran también derivados morfológicos. En este sentido, consideramos que nuestros resultados son más representativos de las capacidades de asociación semántica que los obtenidos en los estudios previos. En cualquier caso, otro factor de tipo metodológico puede haber también influido en la no obtención de diferencias entre pacientes y controles. La dificultad de la tarea ha supuesto que los controles tengan un bajo rendimiento, especialmente en el caso de la generación de acciones a partir de sustantivos de tipo mentalista, donde se observaron porcentajes de aciertos en torno al 30%. Este efecto suele poder haber dificultado la observación de diferencias entre los grupos.

Uno de los instrumentos utilizados para valorar la comprensión del lenguaje fue el test de resolución de anáforas. Con esta prueba pretendimos valorar la capacidad de los sujetos para realizar las inferencias que favorecen la comprensión de frases que incluyen expresiones anafóricas. Para ello distinguimos entre dos tipos de anáforas pronominales: (1) Las denominadas no-ambiguas, en las que la anáfora se resuelve por la clave de género. (2) Las ambiguas, en las que el género no resuelve la incógnita, siendo necesaria la interpretación del significado de la oración para resolver la ambigüedad.

Encontramos que el grupo de EP-a rindió de forma alterada en los dos tipos de tareas, no observándose diferencias en la ejecución del grupo de EP-t. Además, la resolución de anáforas ambiguas resultó más complicada, en comparación con las no-ambiguas, si bien dicho efecto fue similar en pacientes y controles. En cuanto al tiempo de ejecución, nuevamente el grupo de EP-a se mostró más lento en la ejecución de ambas tareas. Sin embargo, en esta ocasión no encontramos diferencias en el tiempo de respuesta en función del tipo de tarea. En términos de prevalencia, un 38,9% de la muestra de pacientes en estadio avanzado rindió de forma clínicamente alterada en la

resolución de anáforas no-ambiguas, mientras que en el caso de las ambiguas el porcentaje fue del 22,2%. En cuanto a los pacientes en estadio temprano, aunque como grupo no se encontraron diferencias significativas, el 32% y el 24% de la muestra rindió de forma deficitaria en la resolución de las anáforas no-ambiguas y ambiguas, respectivamente.

Analizamos el poder predictivo de las funciones atencionales y la memoria de trabajo verbal sobre la resolución de anáforas. Encontramos que en la muestra de sujetos neurológicamente sanos, la amplitud de la memoria de trabajo obtuvo cierto poder predictivo (24,6%) en la resolución de las anáforas ambiguas. En cuanto a los pacientes, nuevamente fue la amplitud de la memoria de trabajo verbal la que contó con cierto poder de predicción. En esta ocasión, dicho efecto se produjo en ambas tareas de resolución de anáforas, aunque con un porcentaje de varianza sensiblemente inferior (10-12%), en comparación con la muestra control. Estos resultados indican que los déficits en la comprensión de este tipo de oraciones, observados en los pacientes con EP, no se explican por el estado de la memoria de trabajo verbal.

Por otra parte, estudiamos la relación entre el tiempo de ejecución de la prueba y el enlentecimiento cognitivo. Encontramos que la alteración en la velocidad de procesamiento del grupo de EP avanzado, explica las diferencias en el tiempo invertido para resolver las anáforas no-ambiguas. Sin embargo, la mayor lentitud en el tiempo de respuesta de las anáforas ambiguas no se relaciona con el enlentecimiento cognitivo.

No se dispone de datos previos sobre la comprensión del lenguaje en la EP, valorada mediante pruebas de resolución de anáforas. Como hemos mencionado, la comprensión de oraciones con expresiones anafóricas exige la realización de las inferencias necesarias que permitan la resolución de dicha anáfora. En este sentido, algunos autores han estudiado la comprensión lingüística en esta patología, mediante pruebas que exigen la realización de otro tipo de inferencias. Los resultados muestran que los pacientes rinden de forma deficitaria a la hora de realizar inferencias de tipo inductivo y deductivo (Natsopoulos et al., 1997). Asimismo, investigaciones recientes han encontrado que, en la EP, se observan dificultades para la realización de las inferencias necesarias para la comprensión del lenguaje metafórico, y que dichos déficits se relacionan con la alteración en la memoria de trabajo (Monetta y Pell, 2007).

La comprensión del lenguaje en la presente investigación también fue valorada mediante oraciones simples y oraciones con cláusula subordinada relativa de sujeto (el sujeto de la cláusula principal es a su vez el sujeto de la cláusula de relativo). Encontramos que el grupo de EP-a presentó una ejecución deficitaria en la comprensión de ambos tipos de oraciones, no encontrándose diferencias entre el grupo de EP-t y los sujetos neurológicamente sanos. A pesar de ello, los resultados del análisis de prevalencia mostraron que en el grupo de EP-t, el 36% de los sujetos presentó déficits en la comprensión de oraciones simples, mientras que un 24% tuvo dificultades en las oraciones con cláusula subordinada. En el grupo de EP-a, los porcentajes fueron sensiblemente mayores (77,78% en oraciones simples; 44,44% en oraciones con cláusula subordinada). Por otra parte, aunque el efecto sólo alcanzó una significación marginal, la comprensión de las oraciones con cláusula subordinada resultó más difícil que la de las oraciones simples, siendo similar en pacientes y controles.

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Skeel y cols. (2001), que encontraron un rendimiento deficitario en la comprensión de oraciones con distintos niveles de complejidad sintáctica (simples y con cláusula subordinada). Por otro lado, apoyan sólo parcialmente los trabajos publicados por el grupo de Grossman, ya que estos autores observaron que las dificultades únicamente se producían en la comprensión de oraciones complejas (Grossman et al., 1992; 1999; Lee et al., 2003).

Por otro parte, el hecho de que hayamos obtenido diferencias significativas sólo para el grupo de EP-a, concuerda con un trabajo anterior realizado por Lieberman y cols., (1992). Estos autores observaron también que son los pacientes con mayor afectación neurológica los que rinden de forma deficitaria en la comprensión de oraciones. Además, estas alteraciones se produjeron tanto en la comprensión de oraciones simples, como en aquellas que incluían una cláusula subordinada.

Siguiendo el mismo procedimiento que en la resolución de anáforas, analizamos la relación de las funciones atencionales y memoria de trabajo con la comprensión de oraciones simples y con cláusula subordinada. Asimismo, se incluyó la edad y la depresión como posibles variables predictoras. En el caso de los sujetos sanos, observamos que las variaciones en el estado de ánimo obtuvieron cierto poder

predictivo (26%) en la comprensión de oraciones simples, mientras que en el caso de las oraciones con cláusula subordinada, fue la amplitud de la memoria de trabajo verbal la que contó con un poder explicativo significativo (29%). En cuanto a los pacientes, la amplitud de la memoria de trabajo verbal predijo un 22% de la varianza de las oraciones simples. Sin embargo, en las oraciones con cláusula de sujeto relativo, el poder predictivo de esta variable fue sensiblemente inferior (12%).

Grossman y cols, junto con otros autores, han encontrado que las alteraciones de comprensión se relacionan con los déficits en funciones atencionales, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo, (Grossman et al., 1992; Angwin et al., 2005, 2007; Hochstadt et al., 2006). A partir de estos resultados, consideran que la alteración en la comprensión de oraciones en esta patología se explica por la limitación de los recursos ejecutivos. Otros autores cuestionan que el déficit de comprensión sea el resultado de una afectación en memoria de trabajo (Skeel et al., 2001).

Nuestro estudio no aporta evidencias a favor de la naturaleza multifactorial de los déficits en comprensión. En primer lugar, nuestros pacientes no mostraron déficits en funciones atencionales ni memoria de trabajo verbal, por lo que dichas variables no pueden ser consideradas como las responsables de las alteraciones en comprensión. Por otra parte, la memoria de trabajo no tuvo en los pacientes un mayor poder predictivo en comparación con los controles. Además, el peso de esta variable no resultó ser superior en las oraciones complejas (ambiguas y subordinadas), en comparación con las simples. Si las alteraciones en la comprensión de oraciones fueran un efecto de la limitación de los recursos ejecutivos, cabría esperar una mayor implicación de la memoria de trabajo y el poder predictivo de la misma esperaríamos que estuviera relacionado con el nivel de complejidad de la tarea. Si bien es cierto que no se han explorado todos los posibles factores que pudieran contribuir al déficit en comprensión, nuestros resultados sugieren que puede haber una alteración en el procesamiento lingüístico en sí mismo.

En resumen, con respecto a la velocidad de procesamiento, funciones atencionales y memoria de trabajo, los pacientes con EP-a presentan enlentecimiento, tanto motor como cognitivo; junto con un déficit en la amplitud de la memoria operativa visoespacial. En cambio, no se objetivan dificultades en el mantenimiento de la atención, ni en la amplitud o uso de la de la memoria operativa verbal. Por otra parte,

aunque en el grupo de EP-t no se objetivan diferencias significativas en el rendimiento, en comparación con los sujetos sanos, cierto porcentaje de los pacientes muestra un rendimiento clínicamente alterado, siendo del 16% en la velocidad de procesamiento cognitivo, y del 36% en la amplitud de la memoria de trabajo espacial.

Nuestros resultados también indican que un porcentaje de los pacientes en fases iniciales de la enfermedad presentan déficits, tanto en las funciones visoespaciales como visoperceptivas, y que esta alteración se ve acentuada en los estadios avanzados. Además, los pacientes con EP, especialmente en los estadios avanzados, también presentan dificultades en las funciones visoconstructivas, aunque un análisis pormenorizado de las mismas demuestra que estas alteraciones son relativas.

Por lo que se refiere a las funciones ejecutivas, el grupo de EP-t no muestra alteración en ninguna de las funciones ejecutivas valoradas: inhibición de respuestas, búsqueda activa de información, ni capacidad para cambiar el set mental y formar conceptos. Por su parte, los pacientes con EP-a muestran déficits en la búsqueda de información cuando deben seguir una consigna gramatical, así como en la habilidad para formar categorías y cambiar el set mental en función del feedback del entorno. En cambio, se observa un rendimiento normal en la inhibición de respuestas y la búsqueda activa de información mediante consignas fonéticas y semánticas.

En cuanto a la memoria declarativa, los pacientes con EP-t no se diferenciaron en ninguno de los tipos de memoria declarativa, aunque un porcentaje relativamente amplio (20%) presentó una ejecución clínicamente alterada en el aprendizaje visoespacial. En cambio, el grupo de EP-a mostró alteraciones en la capacidad de aprendizaje de material verbal y visoespacial. Además, en el caso de la memoria verbal, también se objetivaron déficits en el recuerdo tras demora, tanto de forma espontánea como tras la administración de claves que faciliten el recuerdo (claves semánticas). El estudio de las posibles variables predictoras indicó que los déficits en memoria de trabajo y percepción visoespacial juegan un papel relevante a la hora de explicar la alteración en la memoria visoespacial, con un poder predictivo próximo al 40%.

En lo referente al aprendizaje procedimental, los pacientes no presentan dificultades ante tareas sencillas. Sin embargo, cuando se aumenta el nivel de dificultad

de la prueba, ambos grupos de pacientes presentan déficits en la generalización de procedimientos previamente aprendidos. Ante la prueba más compleja, los pacientes con EP-t muestran un beneficio de la práctica repetida, siendo capaces de adquirir nuevamente el procedimiento. Sin embargo, el grupo de EP-a presenta una mayor alteración del aprendizaje procedimental, no apreciándose beneficio de la práctica sucesiva.

En cuanto a las funciones lingüísticas, los pacientes con EP-a presentan un déficit de denominación, que afecta por igual a sustantivos y acciones. Además, estos pacientes presentan alteración en la comprensión de oraciones con distinto grado de dificultad (simples, con cláusula subordinada) y en la capacidad de resolución de anáforas, con independencia del nivel de ambigüedad. En cuanto al grupo de EP-t, su ejecución no se diferenció de forma significativa de los sujetos neurológicamente sanos, pero cierto porcentaje de los pacientes de este grupo presentó un rendimiento clínicamente alterado en la denominación de sustantivos (32%), comprensión de oraciones (24-36%) y resolución de anáforas (24-32%). Aunque el rendimiento en denominación se relacionó con el procesamiento visoespacial y visoperceptivo, y el de comprensión con la memoria de trabajo verbal, el conjunto de nuestros resultados indica que estas variables no son la única causa de los déficits descritos, que podrían estar relacionados con una alteración en el procesamiento lingüístico en sí mismo.

El perfil observado, dada la presencia de ciertos déficits ejecutivos, es compatible con la afectación de los circuitos fronto-basales. Ahora bien la existencia de otros déficits que no se pueden explicar por la alteración ejecutiva, indica que la alteración no se restringe a estos sistemas, lo que sería compatible con los recientes informes de atrofia en corteza parietal, temporal y temporomedial en la EP. Así, la alteración en el dominio visoespacial (percepción, memoria de trabajo, aprendizaje), visoperceptivo y visoconstructivo es compatible con la afectación de corteza posterior parietal y temporal y/o de sus conexiones con el córtex frontal, directas o vía ganglios basales. Las alteraciones en memoria declarativa verbal tras demora indican una cierta afectación de los sistemas temporomediales, mientras que los déficits lingüísticos serían compatibles con una afectación de los componentes corticales, posiblemente extrasilvianos, o subcorticales (ganglios basales, tálamo) de los sistemas neurales que

sustentan el lenguaje. En los estadios tempranos de la enfermedad, los déficits son menos generalizados y no indican afectación frontal ni temporomedial.

4.2. RELACIÓN ENTRE FUNCIONES COGNITIVAS Y VARIABLES CLÍNICAS

Desde el punto de vista neurológico, la EP se caracteriza por la presencia de una serie de síntomas cardinales que son temblor, rigidez, bradicinesia y alteraciones posturales. Según diferentes investigaciones estos síntomas se diferencian en cuanto a su fisiopatología subyacente y se relacionan con la propia progresión de la enfermedad. Además, la edad de inicio y los años de evolución también se han considerado como variables clínicas relevantes, que pueden guardar relación con el pronóstico y/o grado de deterioro. Por ello, estudiamos el estado de este conjunto de variables neurológicas en nuestra muestra de pacientes y analizamos en que medida son capaces de predecir las alteraciones objetivadas en el rendimiento cognitivo.

Encontramos que en ambos grupos de pacientes la edad a la que debutó la enfermedad fue similar, aunque el grupo avanzado, como cabría esperar, contó con más años de evolución. En cuanto a la sintomatología motora, encontramos que los pacientes en fase avanzada presentaron un mayor deterioro motor global, en comparación con el grupo de EP-t, siendo el temblor en reposo el único síntoma neurológico en el que no se objetivó empeoramiento. Estos resultados son coincidentes con los hallazgos obtenidos en otras investigaciones, al encontrar que la rigidez, las alteraciones de la postura y la bradicinesia son los síntomas más relacionados con el grado de afectación neurológica; mientras que el temblor en reposo se considera el síntoma menos asociado con la progresión de la enfermedad (Louis et al., 1999; Verbaan et al., 2007).

Al estudiar la relación entre las variables neurológicas y el déficit en las funciones cognitivas, encontramos que el enlentecimiento motor fue predicho por la edad de debut y los años de evolución de la enfermedad (aproximadamente 30%). En cuanto a los déficits en la amplitud de la memoria de trabajo espacial, la edad de inicio de la enfermedad fue la única variable que contó con cierto poder predictivo (aproximadamente 17%). Nuevamente, cuanto mayor fue la edad de debut peor fue el rendimiento en la memoria de trabajo visoespacial.

Hietanen y Teräväinen (1988) estudiaron la relación entre la edad de debut de la enfermedad y el rendimiento cognitivo. Para ello, compararon la ejecución de pacientes en los que la EP había debutado antes o después de los 60 años, no encontrando diferencias en la velocidad de procesamiento medida mediante pruebas de tiempo de reacción. Este hallazgo no coincide con nuestros resultados, si bien debe tenerse en cuenta que en nuestro trabajo, la edad de inicio se asoció sólo con el enlentecimiento motor, no con el cognitivo, y que los resultados obtenidos por otros autores citados no distinguen entre el componente motor y cognitivo de la velocidad de procesamiento. No contamos con datos previos sobre la relación entre la edad de debut de la enfermedad y el estado de la memoria de trabajo espacial. Por otra parte, los resultados obtenidos por otros autores en cuanto a la relación con los años de evolución no son concluyentes, y dependen del procedimiento utilizado. Al recurrir a análisis de tipo correlacional, no se ha observado que los años de evolución se relacionen con la velocidad de procesamiento (Morris et al., 1988; Deroost et al., 2006). Sin embargo, Camicioli y cols., (2008) compararon la ejecución de dos grupos de pacientes que se diferenciaron en función del tiempo de evolución y encontraron un mayor enlentecimiento en el grupo de mayor duración.

El estado de las funciones visoespaciales y visoperceptivas se asoció negativamente con la alteración de la estabilidad postural. El porcentaje de varianza predicha por dicho síntoma motor se situó entre el 13% y 18%. El inicio de la enfermedad a edad avanzada también se relacionó con un peor rendimiento en funciones visoperceptivas. En cambio, el temblor en reposo se relacionó con un mejor rendimiento en la percepción visoespacial.

Los resultados sobre la relación de las variables neurológicas con las funciones visoespaciales y visoperceptivas no son concluyentes. Lyros et al., (2008) estudiaron la ejecución de pacientes con temblor y alteraciones de la postura: observaron que fue el grupo de pacientes en el que predominaba el temblor, en comparación con la muestra control, los que mostraron una ejecución deficitaria en la percepción visoespacial. Sin embargo, Mortimer y cols., (1982) hallaron una relación positiva entre la magnitud del temblor y el rendimiento en tareas de tipo visoespacial. Por otra parte, algunos resultados muestran que cuanto mayor es la edad de debut de la enfermedad peor es el

rendimiento en la copia de figuras geométricas (Locascio et al., 2003). Sin embargo, la orientación de líneas en el espacio no se ha relacionado con dicha variable, aunque sí con la duración de la enfermedad (Alegret et al., 2001b).

Dentro de las funciones ejecutivas, encontramos que cuanto mayor es la bradicinesia peor es la búsqueda de información mediante consigna gramatical, así como la habilidad para formar categorías y cambiar el set mental en función del feedback del entorno. El poder predictivo de la bradicinesia sobre el rendimiento en las funciones ejecutivas se situó entre el 12% y 15%. Este resultado se encuentra apoyado por investigaciones previas (Hietanen y Teräväinen, 1986; Levin et al., 1989). Sin embargo, otros trabajos han observado que son la rigidez o alteraciones posturales, pero no la bradicinesia, los síntomas relacionados con déficits en tareas ejecutivas (Pillon et al., 1989; Alevriadou et al., 1999).

En cuanto a la memoria declarativa, encontramos que la presencia del temblor en reposo se relacionó de forma positiva con el estado de la capacidad de aprendizaje y memoria de tipo visoespacial, siendo el poder predictivo del 18% aproximadamente. Los escasos datos disponibles sobre la relación entre la memoria declarativa visual y los síntomas neurológicos asociados a la EP han encontrado que únicamente las alteraciones posturales se relacionan con este tipo de memoria (Pillon et al., 1989).

En lo que respecta al aprendizaje procedimental, un peor rendimiento se relacionó con la presencia de alteraciones posturales, siendo su poder predictivo próximo al 15%. Aunque no contamos con datos sobre la relación de este tipo de memoria con las alteraciones de la postura, los resultados obtenidos por Muslimovic y cols., (2007) apoyarían indirectamente nuestros hallazgos al no encontrar relación de este tipo de memoria con el temblor, rigidez ni bradicinesia. Por su parte, Vakil y Herishanu-Naaman (1998) encontraron que los pacientes cuyo síntoma predominante era el temblor en reposo no se diferenciaron de los sujetos neurológicamente sanos en la torre de Hanoi. Sin embargo, el grupo de EP con predominio de bradicinesia sí presentó déficit en el aprendizaje procedimental.

En cuanto a las funciones lingüísticas, encontramos que un peor rendimiento en la denominación de sustantivos se relacionó con la presencia de bradicinesia (27% de la

varianza), mientras que los déficits en la denominación de acciones se asociaron con una edad de inicio avanzada y mayor duración de la enfermedad. En cuanto a la comprensión del lenguaje, el déficit en resolución de anáforas se asoció con la rigidez (17-20% de la varianza). En cambio, ninguno de los síntomas neurológicos contó con poder predictivo sobre la comprensión de oraciones simples ni con cláusula subordinada, lo que apoyaría los resultados obtenidos en investigaciones previas (Grossman et al., 1992; Natsopoulos et al., 1991b, 1993). No contamos con datos sobre la relación de las variables neurológicas con la denominación ni con la resolución de anáforas.

En general, las investigaciones que han estudiado la relación entre la sintomatología neurológica y el rendimiento en tareas específicas, han obtenido hallazgos considerablemente heterogéneos y, tomadas en su conjunto, sugieren que no hay una clara asociación entre ninguno de estos síntomas y el rendimiento cognitivo. Nuestros resultados irían en esta línea, al encontrar que ninguno de los síntomas cardinales se relaciona de forma predominante con el estado de las distintas funciones cognitivas y que, en cualquier caso, su capacidad explicativa es reducida. A pesar de esto, cabe señalar el resultado relativo al temblor en reposo. Este síntoma se asoció de forma positiva a la percepción y memoria visoespacial. Este resultado resulta llamativo pero puede estar relacionado con los obtenidos previamente en otras investigaciones (Aarsland et al., 2004; Burn et al., 2006; Verbaan et al., 2007). Estos autores, valoran el estado cognitivo general de grupos de pacientes con predominio de diferentes síntomas y observan que los pacientes en los que predomina el temblor presentan una menor afectación cognitiva y menor progresión de la misma.

En cuanto al estado de ánimo, en los apartados anteriores se ha comentado la relevancia de esta variable clínica en la EP, y hemos estudiado en que medida la sintomatología depresiva se asocia con el estado de las funciones cognitivas. Al analizar la relación entre la depresión y las variables neurológicas, encontramos que la edad de inicio de la enfermedad fue la única variable que contó con un cierto poder predictivo (14% aproximadamente), encontrando que una menor edad de debut de la patología se asociaría con la presencia de mayor sintomatología depresiva. Estos resultados irían en la misma línea de los hallazgos obtenidos por Giladi y cols., (2000). Una posible interpretación a esta asociación es el hecho de que los pacientes en los que la

enfermedad comienza más tempranamente, al encontrarse en una fase vital de plena actividad laboral y social, sufren un mayor impacto de las limitaciones impuestas por la misma. El hecho de que las variables motoras, individual o conjuntamente, no hayan mostrado capacidad explicativa, indicaría que el impacto de un comienzo temprano puede ser más relevante para el estado de ánimo que el que puedan tener las propias limitaciones motoras.

4.3. RELACIÓN ENTRE FUNCIONES COGNITIVAS Y VOLUMEN EN RESONANCIA MAGNÉTICA

Aunque la EP es una patología neurodegenerativa vinculada con la afectación de los ganglios basales, gracias a la utilización de técnicas de neuroimagen, numerosas investigaciones han demostrado que estos pacientes, aún en ausencia de demencia pueden presentar atrofia en otras regiones cerebrales tales como estructuras temporomediales (hipocampo, giro parahipocampal), regiones de la corteza frontal (Ej. región frontal media y frontal inferior), corteza temporal (Ej. giro temporal superior) y corteza parietal (Brenneis et al., 2003; Bruck et al., 2004; Summerfield et al., 2005; Pereira et al., 2009a; 2009b, entre otros). Asimismo, otros trabajos han encontrado que estos cambios cerebrales se relacionan con el estado de las funciones cognitivas (Dagher et al., 2001; Grossman et al., 2003; Monchi et al., 2004; Moody et al., 2004, entre otros). Considerando estos datos, a partir de imágenes de RM de pacientes con distinto grado de afectación neurológica, hemos estudiado la relación entre el volumen de diferentes estructuras cerebrales y el estado de las funciones cognitivas. En concreto, obtuvimos medidas volumétricas del hipocampo y el núcleo caudado. Además, tomamos el volumen de los ventrículos laterales como un indicador del nivel de atrofia cerebral global.

Nuestros resultados muestran que, a excepción de algún resultado aislado, la formación hipocampal derecha (región posterior) resultó ser la estructura con un mayor poder predictivo sobre el rendimiento cognitivo. De forma más específica, el volumen del hipocampo posterior derecho se asoció con un mejor rendimiento de los pacientes en velocidad de procesamiento, tanto motora como cognitiva, fluidez de acciones, aprendizaje verbal y visoespacial, recuerdo a largo plazo visoespacial y denominación

de acciones. El poder predictivo de esta estructura se situó entre el 20-36% según el tipo de tarea. En cuanto al núcleo caudado, no hemos observado una relación con el rendimiento cognitivo, exceptuando la hallada para el caso de la memoria verbal a largo plazo. Esta ausencia de asociación es coincidente con lo observado en estudios anteriores (Alegret et al., 2001b; Almeida et al., 2003)

El hipocampo es una de las estructuras que más se ha estudiado en relación con la degeneración cerebral en la EP. La atrofia hipocampal en los pacientes con demencia es un hallazgo prácticamente unánime y es también habitual en el caso de pacientes con EP sin demencia (Riekkinen et al., 1998; Junque et al., 2005; Jokinen et al., 2009). Además, algunos resultados indican que dicha atrofia puede presentarse de forma asimétrica, incluso limitándose al hemisferio derecho en el caso de los pacientes sin demencia (Summerfield et al., 2005).

La atrofia hipocampal en la EP puede ser debida a diversos cambios neuropatológicos, entre ellos a la presencia de cuerpos de Lewy. En este sentido, los estudios llevados a cabo por el grupo de Braak y cols. (2003) muestran que una vez producida la muerte neuronal a nivel de la sustancia negra, el hipocampo y las áreas temporomediales se encuentran entre las estructuras que más prematuramente se ven afectadas por la patología de la EP, en comparación con otras regiones de la corteza cerebral. En nuestro caso, al no contar con muestra control para el estudio de RM, los resultados no permiten confirmar si los pacientes presentan atrofia a nivel del hipocampo, o si dicha afectación es mayor en el hemisferio derecho. A pesar de ello, el hecho de que el volumen del hipocampo derecho esté asociado no sólo a la memoria, sino al rendimiento en un importante número de funciones cognitivas, puede ser interpretado en el sentido de que el estado de la formación hipocampal es un indicador temprano del grado de afectación cerebral, así como de la aparición de deterioro cognitivo.

El volumen de los ventrículos laterales, indicador del grado de atrofia cerebral global, no contó con poder predictivo sobre el rendimiento cognitivo. Este resultado es contrario al obtenido por Alegret y cols. (2001b) quienes observan una relación entre la dilatación ventricular y distintas medidas de rendimiento cognitivo. En dicha investigación los pacientes se definieron como “avanzados”, mientras que en nuestro

estudio, la mayoría se encuentra en fases tempranas, tan sólo un paciente se encontraba en estadio IV, y ninguno en estadio V. Es posible que la relación entre la dilatación ventricular y el estado cognitivo se observe en momentos de la enfermedad más avanzados. Esto podría interpretarse como una evidencia adicional a favor de la importancia del hipocampo como indicador temprano de afectación cerebral en la EP. Sin embargo, tenemos que señalar que la dilatación ventricular es un indicador indirecto de atrofia cerebral. Es posible que mediante otros procedimientos, como la VBM, que aportan datos sobre el volumen regional de la sustancia gris cortical y sustancia blanca, se pudieran encontrar otros indicadores del deterioro cognitivo. Por el momento, los datos disponibles, muestran diversas asociaciones entre regiones corticales y funciones cognitivas (Nagano-Saito et al., 2005; Pereira et al., 2009a; 2009b, entre otros), aunque ninguna de estas regiones se ha asociado al estado cognitivo general

En cuanto a la diferenciación del hipocampo en función del eje antero-posterior, no disponemos de datos en la EP. Sin embargo, algunos trabajos sobre investigación animal sugieren la existencia de diferencias en las conexiones de la región anterior y posterior del hipocampo. En concreto, la región anterior parece poseer fuertes conexiones eferentes con el hipotálamo y la amígdala, que no están presentes en la región posterior (Canteras y Swanson, 1992). Basándose en estos datos, algunos autores se han centrado en el estudio de la formación hipocampal, tanto con sujetos sanos como con muestras patológicas, encontrando resultados que sugieren la existencia de diferencias antero-posteriores.

A nivel histológico se ha observado que en el hipocampo existe un aumento en la densidad de las células piramidales, así como una disminución de las células granulares, a lo largo del eje rostro-caudal (Dam, 1980). Investigaciones con RM estructural han encontrado que, en diferentes patologías (Ej. enfermedades psiquiátricas), se produce una mayor atrofia en el hipocampo posterior, en comparación con la región anterior (Rametti et al., 2007; Bonne et al., 2008; Schmidt-Wilcke et al., 2009). Otras investigaciones han observado que, en sujetos sanos, pueden existir diferencias en el volumen de la región posterior del hipocampo, dependiendo de que la actividad laboral exija una mayor o menor implicación de los procesos mnésicos (Maguire et al., 2000; 2003; 2006). Recientemente, King y cols., (2008) llevaron a cabo un estudio de espectroscopia con RM y encontraron que en población normal existe una

elevada heterogeneidad en la actividad metabólica del hipocampo, siendo mayor la actividad en la región posterior. Por otra parte, algunas investigaciones han estudiado el hipocampo a partir de técnicas de neuroimagen funcional, centrándose fundamentalmente en la relación de dicha estructura con las funciones mnésicas. Estos trabajos han encontrado patrones de activación diferencial en función del eje antero-posterior, que se han relacionado con diferentes procesos de memoria (Ej. codificación vs recuperación; información novedosa vs familiar) (Lepage et al., 1998; Schacter y Wagner, 1999; Strange et al., 1999; Greicius et al., 2003) aunque la heterogeneidad de los resultados y procedimientos usados no ha permitido aún extraer conclusiones.

En resumen, hay datos disponibles que apoyan la existencia de diferencias antero-posteriores en el hipocampo, tanto estructurales, como metabólicas y funcionales, si bien, en la actualidad los hallazgos encontrados resultan poco concluyentes y de difícil interpretación. Nuestros resultados sugieren que, en la EP, el estado del hipocampo derecho y especialmente de la región posterior, puede ser considerado como un indicador del grado de afectación cerebral y del consecuente deterioro cognitivo.

4.4. DISCUSIÓN FINAL

Los resultados obtenidos en la presente investigación muestran que la afectación cognitiva está presente ya en los pacientes en fase temprana de la EP. En las fases avanzadas los déficits son más graves y afectan a un mayor número de áreas cognitivas. En cuanto a los pacientes en fase inicial, un porcentaje variable de la muestra mostró una ejecución clínicamente alterada en diferentes funciones cognitivas. Cabe destacar la presencia de déficits en el dominio visoespacial, incluyendo percepción, memoria de trabajo y capacidad de aprendizaje, y en funciones lingüísticas (denominación y comprensión). Por su parte, los pacientes que se encuentran en estadios avanzados presentan un perfil de deterioro cognitivo que se caracteriza por la presencia de alteraciones en: (1) velocidad de procesamiento, motora y cognitiva; (2) algunos componentes de las funciones ejecutivas; (3) procesamiento visoperceptivo y habilidades visoconstructivas; (4) dominio visoespacial, con alteración de la percepción, memoria de trabajo y aprendizaje visoespacial; (4) aprendizaje y recuerdo demorado

verbal; (5) aprendizaje procedimental; (6) funciones lingüísticas, con alteración en la denominación y comprensión de oraciones.

Además de contribuir a la definición del perfil cognitivo en las diferentes fases de la EP, nuestros resultados aportan información sobre algunos aspectos de las características de la afectación cognitiva en esta patología. Concretamente, sobre la posición tradicional de considerar que el perfil neuropsicológico de la EP se caracteriza por la afectación de las funciones frontales. Según las hipótesis tradicionales, estos pacientes presentan déficits en el mantenimiento y variación del set mental, la elaboración de conductas internamente guiadas o el control interno de la atención. Además, estas alteraciones se considera que están a la base de los déficits observados en otros dominios cognitivos, como son las funciones mnésicas, funciones visoespaciales o funciones lingüísticas. En resumen, el perfil de afectación se ha considerado secundario a la afectación del sistema fronto-estriado (ver, p. ej. Owen, 2004).

Sin embargo, nuestros resultados cuestionan este planteamiento. Tras una amplia evaluación de las funciones ejecutivas, hemos encontrado que los pacientes no muestran déficits en la inhibición de respuestas, ni en la búsqueda de información a partir de consignas fonéticas o semánticas. Estos resultados son de especial interés, dado que nuestro grupo de pacientes muestra un rendimiento normal en una de las pruebas más estudiadas y fuertemente asociadas con el funcionamiento ejecutivo: la fluidez verbal ante consignas fonéticas. Es cierto que la ejecución de los pacientes con EP sí resultó alterada en el WCST, y que dicho instrumento también se encuentra fuertemente ligado al funcionamiento prefrontal. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunos hallazgos indican que, además de los pacientes con lesiones frontales, aquellos que presentan afectación posterior también muestran alteración en la ejecución del WCST. Además, estudios recientes con neuroimagen funcional en la EP indican que el rendimiento en esta prueba se asocia tanto con el lóbulo frontal como parietal (Matsui et al., 2007)

Por otra parte, aún en ausencia de una generalizada afectación de las funciones ejecutivas, nuestros pacientes presentaron déficits en las funciones mnésicas. Además, dichas alteraciones no se limitaron a la adquisición y evocación espontánea de nueva información. De hecho, el rendimiento también resultó deficitario cuando se le

suministraron ayudas externas, con el fin de facilitar el recuerdo. Por lo tanto, las alteraciones en la memoria declarativa presentes en la EP, no se explican exclusivamente por un déficit en la generación de estrategias autoguiadas, secundario a la afectación de las conexiones fronto-estriadas. Finalmente, los pacientes también mostraron alteración en la comprensión del lenguaje. Los déficits en lenguaje en la EP se han relacionado con la afectación frontal, concretamente, con afectación en memoria de trabajo. Sin embargo, teniendo en cuenta que nuestros pacientes no presentaron déficits en la memoria de trabajo verbal, dicha variable no puede ser considerada como la causa primaria de la alteración observada en la comprensión. Además, el poder explicativo de la memoria de trabajo sobre el rendimiento en la comprensión de oraciones fue considerablemente bajo.

En cuanto a la relación entre las variables clínicas y el perfil neuropsicológico, ninguno de los síntomas cardinales de la EP se ha asociado claramente con el estado cognitivo. El origen de los síntomas motores asociados a la EP aún está poco claro, aunque los hallazgos sugieren que existen diferencias en cuanto a la fisiopatología subyacente. La bradicinesia y la rigidez parecen ser los síntomas neurológicos más fuertemente relacionados con el déficit dopaminérgico estriatal y la consecuente alteración en la actividad de las áreas motoras corticales (Lozza et al., 2002). El hecho de no haber observado una clara relación entre estos síntomas y el estado de las funciones cognitivas, apoya la propuesta de que el déficit cognitivo en la EP no se explica únicamente por el déficit de dopamina en el estriado y la afectación de los sistemas dopaminérgicos fronto-estriales. Por otra parte, el estado de ánimo resultó estar escasamente relacionado con el rendimiento cognitivo o con las variables neurológicas.

En resumen, el conjunto de resultados de la presente investigación cuestiona que el perfil neuropsicológico asociado a la EP, sea exclusivamente una consecuencia de la afectación de las conexiones fronto-estriales. Concretamente, los datos obtenidos en esta investigación son indicativos de alteración de funciones frontales, pero también de funciones temporales y parietales que no parece probable que puedan reducirse a un efecto de la disfunción estriatal. En este sentido, nuestros hallazgos son coincidentes con las aportaciones procedentes de diferentes disciplinas científicas que sugieren que la sintomatología asociada a la EP, tanto motora como cognitiva, no se explica únicamente

por la afectación del sistema dopaminérgico y/o del funcionamiento frontal. Este perfil es compatible con los datos que indican que la progresión de la EP supone cambios estructurales y metabólicos en el sistema nervioso central que, tras la afectación de los ganglios basales, de forma progresiva implican a otras regiones subcorticales y áreas de la corteza. El hipocampo es una de las regiones más prematuramente afectadas, y, según nuestros resultados, puede ser un indicador temprano del estado de las funciones cognitivas de los pacientes.

III. CONCLUSIONES

III. CONCLUSIONES

1. El perfil neuropsicológico de la EP se encuentra asociado con la progresión neurológica de la enfermedad, valorada según la escala de estadios de Hoehn y Yahr.
2. Los pacientes con EP en estadio temprano (estadios III-IV según la escala de Hoehn y Yahr), no presentan alteración significativa en ninguna de las funciones cognitivas evaluadas. Sin embargo, entre un 20% y un 36% de la muestra presenta una ejecución clínicamente alterada (-1,5 dt) en el procesamiento visoperceptivo, habilidades visoconstructivas, y dominio visoespacial (percepción, memoria de trabajo, capacidad de aprendizaje). Además, entre un 24% y un 36% presenta déficits en denominación de sustantivos y comprensión de oraciones.
3. En el grupo de EP en estadio avanzado (estadios III-IV según la escala de Hoehn y Yahr), el perfil de afectación se caracteriza por la presencia de un enlentecimiento generalizado. Está alterado el procesamiento visoperceptivo, habilidades visoconstructivas, y el dominio visoespacial, que incluye déficit en percepción, memoria de trabajo y capacidad de aprendizaje. Además, está alterada la memoria procedimental y memoria declarativa verbal, con afectación del aprendizaje y recuerdo tras demora, espontáneo y por claves semánticas. Por lo que respecta a las funciones prefrontales, presentan déficits en la búsqueda de información mediante consigna gramatical y en la formación de conceptos. En cuanto a las funciones lingüísticas, están alteradas la denominación y comprensión de oraciones.
4. Los pacientes con EP en estadio avanzado muestran un rendimiento preservado en las funciones atencionales, memoria de trabajo verbal, búsqueda de información ante consigna fonética y semántica, inhibición de respuestas y generación de acciones por asociación semántica.
5. El estado del aprendizaje visoespacial se explica en gran medida por la alteración en la percepción y memoria de trabajo visoespacial. En cambio, la alteración en la capacidad de aprendizaje y recuerdo verbal no se relaciona con el estado de la memoria de trabajo verbal.

6. El rendimiento en denominación se relacionó con el procesamiento visoespacial y visoperceptivo. Sin embargo, el bajo poder predictivo de dichas variables indica que el déficit de denominación observado en los pacientes no puede atribuirse exclusivamente a una disfunción perceptiva.
7. En cuanto a la comprensión del lenguaje en la EP, la amplitud de la memoria de trabajo verbal se relacionó con el rendimiento en la comprensión de oraciones, aunque el poder explicativo de dicha variable fue relativamente bajo. Además, dado que los pacientes no presentaron alteración en la memoria de trabajo verbal, nuestros resultados sugieren un déficit en el procesamiento lingüístico en sí mismo.
8. En cuanto al estado de ánimo, nuestros resultados muestran que la sintomatología depresiva está presente en un porcentaje importante de los pacientes. Sin embargo, dicha alteración no parece jugar un papel relevante en el perfil neuropsicológico asociado a la EP.
9. En lo que respecta a las variables clínicas, ninguno de los síntomas motores cardinales, ni la edad de debut o los años de evolución, se asociaron de forma predominante con el rendimiento cognitivo.
10. La ausencia de una clara relación del perfil neuropsicológico con la rigidez y bradicinesia, los síntomas motores más fuertemente relacionados con la carencia de dopamina, sugiere que otros sistemas no-dopaminérgicos están relacionados con los déficits cognitivos asociados a la EP.
11. En los pacientes con EP, el volumen del hipocampo (región posterior derecha) contó con poder predictivo sobre el estado de la velocidad de procesamiento, memoria de trabajo espacial, búsqueda de información mediante consigna gramatical, aprendizaje verbal, aprendizaje visoespacial, y denominación de acciones. La relación entre el volumen del hipocampo y el rendimiento en diferentes pruebas neuropsicológicas, incluidas aquellas no directamente relacionadas con la memoria declarativa, sugiere que dicha estructura puede ser tomada como un indicador del nivel de afectación cerebral general y consecuente deterioro cognitivo.

12. Nuestros resultados sugieren que la afectación cognitiva en la EP no se explica únicamente por la disfunción del sistema fronto-estriado, sino que es indicativa de afectación de corteza posterior parietotemporal y/o de sus conexiones con el córtex frontal, directas o vía ganglios basales. Estos resultados son compatibles con la progresión de las alteraciones estructurales y metabólicas en la EP que, iniciándose en los ganglios basales, afectan posteriormente a otras regiones subcorticales y áreas de la corteza.

IV. BIBLIOGRAFÍA

IV. BIBLIOGRAFÍA

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., Nielsen, H., & 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., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch.Neurol.*, *60*, 387-392.
- 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. *Arch.Neurol.*, *61*, 1906-1911.
- Aarsland, D., Zaccai, J., & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *20*, 1255-1263.
- Aarsland, D., Kvaloy, J. T., Andersen, K., Larsen, J. P., Tang, M. X., Lolk, A. et al. (2007). The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J.Neurol.*, *254*, 38-45.
- Akamatsu, T., Fukuyama, H., & Kawamata, T. (2008). The effects of visual, auditory, and mixed cues on choice reaction in Parkinson's disease. *J.Neurol.Sci.*, *269*, 118-125.
- Alameda, J.R. & Cuetos, F. (1995) *Diccionario de Frecuencia de las unidades lingüísticas del catellano (Vols. I y II)*. Servicio de Publicaciones. Universidad de Oviedo.
- Alegret, M., Vendrell, P., Junque, C., Francesc, V., & Tolosa, E. (2001a). Visuospatial deficits in Parkinson's disease assessed by judgment of line orientation test: error analyses and practice effects. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *23*, 592-598.
- Alegret, M., Junque, C., Pueyo, R., Valldeoriola, F., Vendrell, P., Tolosa, E. et al. (2001b). MRI atrophy parameters related to cognitive and motor impairment in Parkinson's disease. *Neurologia*, *16*, 63-69.
- Alevriadou, A., Katsarou, Z., Bostantjopoulou, S., Kiosseoglou, G., & Mentenopoulos, G. (1999). Wisconsin Card Sorting Test variables in relation to motor symptoms in Parkinson's disease. *Percept.Mot.Skills*, *89*, 824-830.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu.Rev.Neurosci.*, *9*, 357-381.
- Alexander, G. E. & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.*, *13*, 266-271.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog.Brain Res.*, *85*, 119-146.

- Allain, H., Lieury, A., Thomas, V., Reymann, J. M., Gandon, J. M., & Belliard, S. (1995). Explicit and procedural memory in Parkinson's disease. *Biomed.Pharmacother.*, *49*, 179-186.
- Almeida, O. P., Burton, E. J., McKeith, I., Gholkar, A., Burn, D., & O'Brien, J. T. (2003). MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, *16*, 57-63.
- Alves, G., Larsen, J. P., Emre, M., Wentzel-Larsen, T., & Aarsland, D. (2006). Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *21*, 1123-1130.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2005). Summation of semantic priming and complex sentence comprehension in Parkinson's disease. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, *25*, 78-89.
- Angwin, A. J., Copland, D. A., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2006). The influence of dopamine on semantic activation in Parkinson's disease: evidence from a multipriming task. *Neuropsychology.*, *20*, 299-306.
- Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2007). The speed of lexical activation is altered in Parkinson's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *29*, 73-85.
- Barbizet, J. & Cany, E. (1968). Clinical and psychometrical study of a patient with memory disturbances. *Int.J.Neurol.*, *7*, 44-54.
- Bartres-Faz, D., Junque, C., Serra-Grabulosa, J. M., Lopez-Alomar, A., Moya, A., Bargallo, N. et al. (2002). Dopamine DRD2 Taq I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neuroreport*, *13*, 1121-1125.
- Beato, R., Levy, R., Pillon, B., Vidal, C., du Montcel, S. T., Deweer, B. et al. (2008). Working memory in Parkinson's disease patients: clinical features and response to levodopa. *Arq Neuropsiquiatr.*, *66*, 147-151.
- Beauchamp, M. H., Dagher, A., Panisset, M., & Doyon, J. (2008). Neural substrates of cognitive skill learning in Parkinson's disease. *Brain Cogn*, *68*, 134-143.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch.Gen.Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Ben Shlomo, Y. (1997). The epidemiology of Parkinson's disease. *Baillieres Clin.Neurol.*, *6*, 55-68.
- Benedet M.J. & Alejandro M.A. (1998). *TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Manual. Madrid: TEA ediciones.
- Benton A.L., Hamsher K. S., Varney N.R. y Spreen O. (1983). *Contributions of the neuropsychological assessment: a clinical manual*. Nueva York: Oxford University Press.

- Benton A. L. & Hamsher K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination, 2^a edition*. Iowa City: Department of Neurology and Psychology. The University of Iowa.
- Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Rodriguez, J., Molina, J. A., Gabriel, R., & Morales, J. M. (2003). Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord.*, *18*, 267-274.
- 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.
- Bergareche, A., De La, P. E., Lopez, d. M., Sarasqueta, C., de Arce, A., Poza, J. J. et al. (2004). Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J.Neurol.*, *251*, 340-345.
- Berger, H. J., van Es, N. J., van Spaendonck, K. P., Teunisse, J. P., Horstink, M. W., 't Hof, M. A. et al. (1999). Relationship between memory strategies and motor symptoms in Parkinson's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *21*, 677-684.
- Bertella, L., Albani, G., Greco, E., Priano, L., Mauro, A., Marchi, S. et al. (2002). Noun verb dissociation in Parkinson's disease. *Brain Cogn*, *48*, 277-280.
- Boller, F., Passafiume, D., Keefe, N. C., Rogers, K., Morrow, L., & Kim, Y. (1984). Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Arch.Neurol.*, *41*, 485-490.
- Bonne, O., Vythilingam, M., Inagaki, M., Wood, S., Neumeister, A., Nugent, A. C. et al. (2008). Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J.Clin.Psychiatry*, *69*, 1087-1091.
- Bouquet, C. A., Bonnaud, V., & Gil, R. (2003). Investigation of supervisory attentional system functions in patients with Parkinson's disease using the Hayling task. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *25*, 751-760.
- Boucher, J., Cowell, P., Howard, M., Broks, P., Farrant, A., Roberts, N. et al. (2005). A combined clinical, neuropsychological, and neuroanatomical study of adults with high functioning autism. *Cogn Neuropsychiatry*, *10*, 165-213.
- Bowen, F. P., Kamienny, R. S., Burns, M. M., & Yahr, M. (1975). Parkinsonism: effects of levodopa treatment on concept formation. *Neurology*, *25*, 701-704.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol.Aging*, *24*, 197-211.
- Brand, M., Labudda, K., Kalbe, E., Hilker, R., Emmans, D., Fuchs, G. et al. (2004). Decision-making impairments in patients with Parkinson's disease. *Behav.Neurol.*, *15*, 77-85.

- Brenneis, C., Seppi, K., Schocke, M. F., Muller, J., Luginger, E., Bosch, S. et al. (2003). Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord.*, 18, 1132-1138.
- Brown, L. L., Schneider, J. S., & Lidsky, T. I. (1997). Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 7, 157-163.
- Brown, P. & Williams, D. (2005). Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin.Neurophysiol.*, 116, 2510-2519.
- Brown, R. G. & Marsden, C. D. (1990). Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci.*, 13, 21-29.
- Bruck, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, T., & Rinne, J. O. (2004). Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 75, 1467-1469.
- Bruna, O., Roig, C., Junque, C., & Vendrell, P. Grau-Veciana., J. M. (2000). [Relationship between visuospatial impairment and oculomotor parameters in parkinson's disease]. *Psicothema*, 12, 187-191.
- Burgess, P. W. & Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton Test*. Thurston Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Burn, D. J., Rowan, E. N., Allan, L. M., Molloy, S., O'Brien, J. T., & McKeith, I. G. (2006). Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 77, 585-589.
- Caballol, N., Marti, M. J., & Tolosa, E. (2007). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord.*, 22 Suppl 17, S358-S366.
- Caekebeke, J. F., Jennekens-Schinkel, A., van der Linden, M. E., Buruma, O. J., & Roos, R. A. (1991). The interpretation of dysprosody in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 54, 145-148.
- Camacho-Rosales J. (2002). *Estadística con SPSS para Windows*. Versión 11. Madrid: Ra-Ma.
- Camicioli, R. M., Korzan, J. R., Foster, S. L., Fisher, N. J., Emery, D. J., Bastos, A. C. et al. (2004). Posterior cingulate metabolic changes occur in Parkinson's disease patients without dementia. *Neurosci.Lett.*, 354, 177-180.
- Camicioli, R. M., Wieler, M., de Frias, C. M., & Martin, W. R. (2008). Early, untreated Parkinson's disease patients show reaction time variability. *Neurosci.Lett.*, 441, 77-80.
- Canteras, N. S. & Swanson, L. W. (1992). Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: a PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. *J.Comp Neurol.*, 324, 180-194.
- Carr, J. (2002). Tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, 8, 223-234.

- Carreiras, M. y Alonso, M.A. (1999). Comprensión de anáforas. En: M. de Vega y F. Cuetos (coord.). *Psicolingüística del español*. (pp. 205-230). Madrid: Trotta.
- Chang, C., Crottaz-Herbette, S., & Menon, V. (2007). Temporal dynamics of basal ganglia response and connectivity during verbal working memory. *Neuroimage*, *34*, 1253-1269.
- Charcot, J. M. (1975). En: Delahaye (eds.). *Leçons sur les Maladies du Système Nerveux*. (p. 179). Deuxieme Edition.
- Christine, C. W. & Aminoff, M. J. (2004). Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am.J.Med.*, *117*, 412-419.
- Chudasama, Y. & Robbins, T. W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol.Psychol.*, *73*, 19-38.
- Claveria, L. E., Duarte, J., Sevillano, M. D., Perez-Sempere, A., Cabezas, C., Rodriguez, F. et al. (2002). Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. *Mov Disord.*, *17*, 242-249.
- Colman, K. S., Koerts, J., van Beilen, M., Leenders, K. L., Post, W. J., & Bastiaanse, R. (2009). The impact of executive functions on verb production in patients with Parkinson's disease. *Cortex*, *45*, 930-942.
- Cotelli, M., Borroni, B., Manenti, R., Zanetti, M., Arevalo, A., Cappa, S. F. et al. (2007). Action and object naming in Parkinson's disease without dementia. *Eur.J.Neurol.*, *14*, 632-637.
- Crescentini, C., Mondolo, F., Biasutti, E., & Shallice, T. (2008). Supervisory and routine processes in noun and verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *46*, 434-447.
- Critchley, E. M. (1981). Speech disorders of Parkinsonism: a review. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *44*, 751-758.
- Cropley, V. L., Fujita, M., Bara-Jimenez, W., Brown, A. K., Zhang, X. Y., Sangare, J. et al. (2008). Pre- and post-synaptic dopamine imaging and its relation with frontostriatal cognitive function in Parkinson disease: PET studies with [11C]NNC 112 and [18F]FDOPA. *Psychiatry Res.*, *163*, 171-182.
- Crucian, G. P., Barrett, A. M., Schwartz, R. L., Bowers, D., Triggs, W. J., Friedman, W. et al. (2000). Cognitive and vestibulo-proprioceptive components of spatial ability in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *38*, 757-767.
- Cruz-Orive, L. M. (1999). Precision of Cavalieri sections and slices with local errors. *J.Microsc.*, *193*, 182-198.
- Cubo, E., Bernard, B., Leurgans, S., & Raman, R. (2000). Cognitive and motor function in patients with Parkinson's disease with and without depression. *Clin.Neuropharmacol.*, *23*, 331-334.

- Cuetos, F. & Alija, M. (2003). Normative data and naming times for action pictures. *Behav.Res.Methods Instrum.Comput.*, 35, 168-177.
- Cummings, J. L. & Benson, D. F. (1984). Subcortical dementia. Review of an emerging concept. *Arch.Neurol.*, 41, 874-879.
- Cummings, J. L., Darkins, A., Mendez, M., Hill, M. A., & Benson, D. F. (1988). Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*, 38, 680-684.
- Cummings, J. L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *Am.J.Psychiatry*, 149, 443-454.
- Dagher, A., Owen, A. M., Boecker, H., & Brooks, D. J. (2001). The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*, 124, 1020-1032.
- Dagher, A. & Nagano-Saito, A. (2007). Functional and anatomical magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Mol.Imaging Biol.*, 9, 234-242.
- Dalrymple-Alford, J. C., Kalders, A. S., Jones, R. D., & Watson, R. W. (1994). A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 57, 360-367.
- Dam, A. M. (1980). Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. *Epilepsia*, 21, 617-629.
- Damasio, A. R. (1992). Aphasia. *N.Engl.J.Med.*, 326, 531-539.
- Damasio, A. R. & Tranel, D. (1993). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 90, 4957-4960.
- Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M. C., Colosimo, C., & Gainotti, G. (1994). Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia*, 32, 1325-1341.
- Darkins, A. W., Fromkin, V. A., & Benson, D. F. (1988). A characterization of the prosodic loss in Parkinson's disease. *Brain Lang*, 34, 315-327.
- de Lau, L. M., Schipper, C. M., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2005). Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch.Neurol.*, 62, 1265-1269.
- de Lau, L. M. & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 5, 525-535.
- Delis, D., Direnfeld, L., Alexander, M. P., & Kaplan, E. (1982). Cognitive fluctuations associated with on-off phenomenon in Parkinson disease. *Neurology*, 32, 1049-1052.
- Delis D.C., Kramer J.H., Kaplan E. & Ober B.A. (1987). *California Verbal Learning Test*. Research Edition Manual. New York: Psychological Corporation.

- DeLong, M. R. & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch.Neurol.*, 64, 20-24.
- Demakis, G. J. (2007). The neuropsychology of Parkinson's disease. *Dis.Mon.*, 53, 152-155.
- Deroost, N., Kerckhofs, E., Coene, M., Wijnants, G., & Soetens, E. (2006). Learning sequence movements in a homogenous sample of patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 44, 1653-1662.
- Destrebecqz, A., Peigneux, P., Laureys, S., Degueldre, C., Del Fiore, G., Aerts, J. et al. (2005). The neural correlates of implicit and explicit sequence learning: Interacting networks revealed by the process dissociation procedure. *Learn.Mem.*, 12, 480-490.
- Dickson, D. R. (2007) Neuropatología de los trastornos parkinsonianos. En: J. Jankovic & E. Tolosa (eds.). *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento*. 5ª edición. (pp. 271-283). España: Wolters Kluwer.
- Dooneief, G., Mirabello, E., Bell, K., Marder, K., Stern, Y., & Mayeux, R. (1992). An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch.Neurol.*, 49, 305-307.
- Druks, J. & Masterson, J. (2000) *Object and action naming batter*. Hove: Psychology Press.
- Dubois, B., Pillon, B., Legault, F., Agid, Y., & Lhermitte, F. (1988). Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson's disease. *Arch.Neurol.*, 45, 1194-1199.
- Dubois, B., Pillon, B., Sternic, N., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1990). Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*, 40, 38-41.
- Dubois, B., Boller, F., Pillon, B. & Agid, Y. (1991) Cognitive deficits in Parkinson's disease. En: F. Boller & J. Grafman (eds). *Handbook of Neuropsychology*. Vol. 5. (pp. 195-239). Elsevier.
- Dubois, B. & Pillon, B. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J.Neurol.*, 244, 2-8.
- Dujardin, K., Deneve, C., Ronval, M., Krystkowiak, P., Humez, C., Destee, A. et al. (2007). Is the paced auditory serial addition test (PASAT) a valid means of assessing executive function in Parkinson's disease? *Cortex*, 43, 601-606.
- Ehmann, T. S., Beninger, R. J., Gawel, M. J., & Riopelle, R. J. (1990). Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.*, 3, 3-9.

- el Awar, M., Becker, J. T., Hammond, K. M., Nebes, R. D., & Boller, F. (1987). Learning deficit in Parkinson's disease. Comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Arch.Neurol.*, *44*, 180-184.
- Elbaz, A., Bower, J. H., Peterson, B. J., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Ahlskog, J. E. et al. (2003). Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch.Neurol.*, *60*, 91-96.
- Errea, J. M., Ara, J. R., Aibar, C., & Pedro-Cuesta, J. (1999). Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Mov Disord.*, *14*, 596-604.
- Evarts, E. V., Teravainen, H., & Calne, D. B. (1981). Reaction time in Parkinson's disease. *Brain*, *104*, 167-186.
- Fahn S., & Elton R.L. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En: S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein & D. B. Calne (eds.) *Recent Developments in Parkinson's Disease*. (pp. 153-163). New York: Macmillan.
- Fernandez, H. H., See, R. H., Gary, M. F., Bowers, D., Rodriguez, R. L., Jacobson, C. et al. (2009). Depressive symptoms in Parkinson disease correlate with impaired global and specific cognitive performance. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.*, *22*, 223-227.
- Ferraro, F. R., Balota, D. A., & Connor, L. T. (1993). Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation. *Brain Cogn*, *21*, 163-180.
- Finton, M. J., Lucas, J. A., Graff-Radford, N. R., & Uitti, R. J. (1998). Analysis of visuospatial errors in patients with Alzheimer's disease or Parkinson's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *20*, 186-193.
- Flowers, K. A., Pearce, I., & Pearce, J. M. (1984). Recognition memory in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *47*, 1174-1181.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.*, *12*, 189-198.
- Foster, E. R., Black, K. J., Antenor-Dorsey, J. A., Perlmutter, J. S., & Hershey, T. (2008). Motor asymmetry and substantia nigra volume are related to spatial delayed response performance in Parkinson disease. *Brain Cogn*, *67*, 1-10.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B., & Pellat, J. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: the central executive seems to work. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *60*, 313-317.
- Frank, C., Pari, G., & Rossiter, J. P. (2006). Approach to diagnosis of Parkinson disease. *Can.Fam.Physician*, *52*, 862-868.

- Frias, C. M., Dixon, R. A., Fisher, N., & Camicioli, R. (2007). Intraindividual variability in neurocognitive speed: a comparison of Parkinson's disease and normal older adults. *Neuropsychologia*, *45*, 2499-2507.
- Fukuda, M., Barnes, A., Simon, E. S., Holmes, A., Dhawan, V., Giladi, N. et al. (2004). Thalamic stimulation for parkinsonian tremor: correlation between regional cerebral blood flow and physiological tremor characteristics. *Neuroimage.*, *21*, 608-615.
- Galtier, I., Nieto, A., Barroso, J., & Norelis, L. J. (2009). [Visuospatial learning impairment in Parkinson Disease]. *Psicothema.*, *21*, 21-26.
- Galvan, A. & Wichmann, T. (2008). Pathophysiology of parkinsonism. *Clin.Neurophysiol.*, *119*, 1459-1474.
- Garron, D. C., Klawans, H. L., Jr., & Narin, F. (1972). Intellectual functioning of persons with idiopathic Parkinsonism. *J.Nerv.Ment.Dis.*, *154*, 445-452.
- Gasser, T. (2007). Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *22 Suppl 17*, S343-S350.
- Gauntlett-Gilbert, J. & Brown, V. J. (1998). Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, *22*, 865-881.
- Gawrys, L., Szatkowska, I., Jamrozik, Z., Janik, P., Friedman, A., & Kaczmarek, L. (2008). Nonverbal deficits in explicit and implicit memory of Parkinson's disease patients. *Acta Neurobiol.Exp.(Wars.)*, *68*, 58-72.
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch.Neurol.*, *56*, 33-39.
- Geng, D. Y., Li, Y. X., & Zee, C. S. (2006). Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery*, *58*, 256-262.
- Giladi, N., Treves, T. A., Paleacu, D., Shabtai, H., Orlov, Y., Kandinov, B. et al. (2000). Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J.Neural Transm.*, *107*, 59-71.
- Gilbert, B., Belleville, S., Bherer, L., & Chouinard, S. (2005). Study of verbal working memory in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology.*, *19*, 106-114.
- Girotti, F., Soliveri, P., Carella, F., Geminiani, G., Aiello, G., & Caraceni, T. (1988). Role of motor performance in cognitive processes of parkinsonian patients. *Neurology*, *38*, 537-540.
- Goel, V. & Grafman, J. (1995). Are the frontal lobes implicated in "planning" functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia*, *33*, 623-642.
- Golden C.J. (1978). Stroop Color and Word Test. *A manual for Clinical and experimental uses*. Illinois: Stoelting Company.

- Goldman, W. P., Baty, J. D., Buckles, V. D., Sahrman, S., & Morris, J. C. (1998). Cognitive and motor functioning in Parkinson disease: subjects with and without questionable dementia. *Arch.Neurol.*, *55*, 674-680.
- Goldman SM. & Tanner C. (1998) Etiology of Parkinson`s disease. En: J. Jankovic & E. Tolosa (eds.). *Parkinson`s disease and movement disorders*. (pp. 133-158). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Gotham, A. M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1988). 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain*, *111 (Pt 2)*, 299-321.
- Grahn, J. A., Parkinson, J. A., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Prog.Neurobiol.*, *86*, 141-155.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Boyett-Anderson, J. M., Eliez, S., Schatzberg, A. F., Reiss, A. L. et al. (2003). Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval: fMRI study. *Hippocampus*, *13*, 164-174.
- Grimbergen, Y. A., Langston, J. W., Roos, R. A., & Bloem, B. R. (2009). Postural instability in Parkinson's disease: the adrenergic hypothesis and the locus coeruleus. *Expert.Rev.Neurother.*, *9*, 279-290.
- Gronwall, D. M. (1977). Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept.Mot.Skills*, *44*, 367-373.
- Grossman, M., Carvell, S., Stern, M. B., Gollomp, S., & Hurtig, H. I. (1992). Sentence comprehension in Parkinson's disease: the role of attention and memory. *Brain Lang*, *42*, 347-384.
- Grossman, M., Carvell, S., & Peltzer, L. (1993). The sum and substance of it: the appreciation of mass and count quantifiers in Parkinson's disease. *Brain Lang*, *44*, 351-384.
- Grossman, M. (1999). Sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn*, *40*, 387-413.
- Grossman, M., Kalmanson, J., Bernhardt, N., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2000). Cognitive resource limitations during sentence comprehension in Parkinson's disease. *Brain Lang*, *73*, 1-16.
- 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.
- 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.
- Gurd, J. M. & Ward, C. D. (1989). Retrieval from semantic and letter-initial categories in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *27*, 743-746.

- Haaland, K. Y., Harrington, D. L., O'Brien, S., & Hermanowicz, N. (1997). Cognitive-motor learning in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *11*, 180-186.
- Haber, S. N. & Calzavara, R. (2009). The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res.Bull.*, *78*, 69-74.
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: impaired motor but not visuo-perceptual learning. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *12*, 323-339.
- Harrison, J., Henderson, L., & Kennard, C. (1995). Abnormal refractoriness in patients with Parkinson's disease after brief withdrawal of levodopa treatment. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *59*, 499-506.
- Haslinger, B., Erhard, P., Kampfe, N., Boecker, H., Rummeny, E., Schwaiger, M. et al. (2001). Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, *124*, 558-570.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Shults, C. W., Walicke, P. A., & Butters, N. (1989). Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J.Neurosci.*, *9*, 582-587.
- Helmuth, L. L., Mayr, U., & Daum, I. (2000). Sequence learning in Parkinson's disease: a comparison of spatial-attention and number-response sequences. *Neuropsychologia*, *38*, 1443-1451.
- Henry, J. D. & Crawford, J. R. (2004a). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, *18*, 284-295.
- Henry, J. D. & Crawford, J. R. (2004b). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *10*, 608-622.
- Hietanen, M. & Teravainen, H. (1986). Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol.Scand.*, *73*, 151-159.
- Hietanen, M. & Teravainen, H. (1988). The effect of age of disease onset on neuropsychological performance in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *51*, 244-249.
- Higginson, C. I., Wheelock, V. L., Carroll, K. E., & Sigvardt, K. A. (2005). Recognition memory in Parkinson's disease with and without dementia: evidence inconsistent with the retrieval deficit hypothesis. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *27*, 516-528.
- Hirsch, E. C., Mouatt, A., Faucheux, B., Bonnet, A. M., Javoy-Agid, F., Graybiel, A. M. et al. (1992). Dopamine, tremor, and Parkinson's disease. *Lancet*, *340*, 125-126.
- Ho, A. K., Iannsek, R., & Bradshaw, J. L. (2002). The effect of a concurrent task on Parkinsonian speech. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *24*, 36-47.

- Hobson, P. & Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord.*, *19*, 1043-1049.
- Hochstadt, J., Nakano, H., Lieberman, P., & Friedman, J. (2006). The roles of sequencing and verbal working memory in sentence comprehension deficits in Parkinson's disease. *Brain Lang*, *97*, 243-257.
- Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*, 427-442.
- Hovestadt, A., De Jong, G. J., & Meerwaldt, J. D. (1987). Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology*, *37*, 485-487.
- Hsieh, Y. H., Chen, K. J., Wang, C. C., & Lai, C. L. (2008). Cognitive and motor components of response speed in the stroop test in Parkinson's disease patients. *Kaohsiung.J.Med.Sci.*, *24*, 197-203.
- Hu, M. T., Taylor-Robinson, S. D., Chaudhuri, K. R., Bell, J. D., Labbe, C., Cunningham, V. J. et al. (2000). Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. *Brain*, *123 (Pt 2)*, 340-352.
- Huang, C., Mattis, P., Tang, C., Perrine, K., Carbon, M., & Eidelberg, D. (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage.*, *34*, 714-723.
- Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, *70*, 1470-1477.
- Huber, S. J., Shuttlesworth, E. C., & Paulson, G. W. (1986). Dementia in Parkinson's disease. *Arch.Neurol.*, *43*, 987-990.
- Huber, S. J., Freidenberg, D. L., Shuttlesworth, E. C., Paulson, G. W., & Christy, J. A. (1989). Neuropsychological impairments associated with severity of Parkinson's disease. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, *1*, 154-158.
- 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. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *55*, 181-184.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Blankson, S., & Lees, A. J. (1993). A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch.Neurol.*, *50*, 140-148.
- Hughes, T. A., Ross, H. F., Musa, S., Bhattacharjee, S., Nathan, R. N., Mindham, R. H. et al. (2000). A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *54*, 1596-1602.
- Illes, J., Metter, E. J., Hanson, W. R., & Iritani, S. (1988). Language production in Parkinson's disease: acoustic and linguistic considerations. *Brain Lang*, *33*, 146-160.

- Ivory, S. J., Knight, R. G., Longmore, B. E., & Caradoc-Davies, T. (1999). Verbal memory in non-demented patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *37*, 817-828.
- Iwasaki, Y., Kinoshita, M., Ikeda, K., & Takamiya, K. (1989). Cognitive function in Parkinson's disease: in relation to motor symptoms. *Int.J.Neurosci.*, *47*, 295-300.
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1992). Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain*, *115 (Pt 2)*, 539-564.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *79*, 368-376.
- Jokinen, P., Bruck, A., Aalto, S., Forsback, S., Parkkola, R., & Rinne, J. O. (2009). Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *15*, 88-93.
- Jordan, N., Sagar, H. J., & Cooper, J. A. (1992). Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *55*, 658-664.
- Junque, C., Ramirez-Ruiz, B., Tolosa, E., Summerfield, C., Marti, M. J., Pastor, P. et al. (2005). Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.*, *20*, 540-544.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test (2nd ed.)*. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Karagulle Kendi, A. T., Lehericy, S., Luciana, M., Ugurbil, K., & Tuite, P. (2008). Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, *29*, 501-505.
- Kasten, M., Chade, A. & Tanner, C. (2007). Epidemiology of Parkinson's disease. En: W.C. Koller & E. Melamed (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 83 (3rd series) *Parkinson's disease and related disorders*. Part I. (pp. 129-151). Elsevier.
- Katzen, H. L., Levin, B. E., & Llabre, M. L. (1998). Age of disease onset influences cognition in Parkinson's disease. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *4*, 285-290.
- Kelly, S. W., Jahanshahi, M., & Dirnberger, G. (2004). Learning of ambiguous versus hybrid sequences by patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *42*, 1350-1357.
- Kemmerer, D. (1999). Impaired comprehension of raising-to-subject constructions in Parkinson's disease. *Brain Lang*, *66*, 311-328.
- Kemps, E., Szmalec, A., Vandierendonck, A., & Crevits, L. (2005). Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: evidence for diminished visuo-spatial sketch pad and central executive resources. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *11*, 181-186.

- King, K. G., Glodzik, L., Liu, S., Babb, J. S., de Leon, M. J., & Gonen, O. (2008). Anteroposterior hippocampal metabolic heterogeneity: three-dimensional multivoxel proton 1H MR spectroscopic imaging--initial findings. *Radiology*, *249*, 242-250.
- Kitayama, M., Wada-Isoe, K., Nakaso, K., Irizawa, Y., & Nakashima, K. (2007). Clinical evaluation of Parkinson's disease dementia: association with aging and visual hallucination. *Acta Neurol.Scand.*, *116*, 190-195.
- Koenig, O., Thomas-Anterion, C., & Laurent, B. (1999). Procedural learning in Parkinson's disease: intact and impaired cognitive components. *Neuropsychologia*, *37*, 1103-1109.
- Kostic, V. S., Filipovic, S. R., Lecic, D., Momcilovic, D., Sokic, D., & Sternic, N. (1994). Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *57*, 1265-1267.
- Krauss, J.K. & Grossman, R. G. (2007) Cirugía en la enfermedad de Parkinson y los trastornos hipercinéticos del movimiento. En: J. Jankovic & E. Tolosa (eds.). *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento. 5ª edición.* (pp. 620-641). España: Wolters Kluwer.
- Kutukcu, Y., Marks, W. J., Jr., Goodin, D. S., & Aminoff, M. J. (1999). Simple and choice reaction time in Parkinson's disease. *Brain Res.*, *815*, 367-372.
- Lee, C., Grossman, M., Morris, J., Stern, M. B., & Hurtig, H. I. (2003). Attentional resource and processing speed limitations during sentence processing in Parkinson's disease. *Brain Lang*, *85*, 347-356.
- Lees, A. J. & Smith, E. (1983). Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*, *106 (Pt 2)*, 257-270.
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, *373*, 2055-2066.
- Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus*, *8*, 313-322.
- Levin, B. E., Llabre, M. M., & Weiner, W. J. (1989). Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology*, *39*, 557-561.
- Levy, G., Tang, M. X., Louis, E. D., Cote, L. J., Alfaró, B., Mejia, H. et al. (2002). The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*, *59*, 1708-1713.
- Lewis, S. J., Dove, A., Robbins, T. W., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J.Neurosci.*, *23*, 6351-6356.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring D. W. (2004). *Neuropsychological Assesment (4ª Edition)*. New York: Oxford University Press.

- Lichter, D. G., Corbett, A. J., Fitzgibbon, G. M., Davidson, O. R., Hope, J. K., Goddard, G. V. et al. (1988). Cognitive and motor dysfunction in Parkinson's disease. Clinical, performance, and computed tomographic correlations. *Arch.Neurol.*, 45, 854-860.
- Lieberman, P., Kako, E., Friedman, J., Tajchman, G., Feldman, L. S., & Jiminez, E. B. (1992). Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Brain Lang*, 43, 169-189.
- Lloyd, A. J. (1999). Comprehension of prosody in Parkinson's disease. *Cortex*, 35, 389-402.
- Locascio, J. J., Corkin, S., & Growdon, J. H. (2003). Relation between clinical characteristics of Parkinson's disease and cognitive decline. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 25, 94-109.
- Longworth, C. E., Keenan, S. E., Barker, R. A., Marslen-Wilson, W. D., & Tyler, L. K. (2005). The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions. *Brain*, 128, 584-596.
- Lorenzo-Bosquet, C., Hernandez-Vara, J., Castell-Conesa, J., & Miquel-Rodriguez, F. (2008). [Functional neuroimaging with SPECT in Parkinson's disease and Parkinsonisms]. *Rev.Neurol.*, 46, 430-435.
- Louis, E. D., Tang, M. X., Cote, L., Alfaro, B., Mejia, H., & Marder, K. (1999). Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch.Neurol.*, 56, 334-337.
- Lozza, C., Marie, R. M., & Baron, J. C. (2002). The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage.*, 17, 688-699.
- Lukin-Puido MR & Pomares-Arias E. (2004) Enfermedad de Parkinson y otros síndromes rigido-acinéticos. En: A. Alayon (ed.). *Neurología Extrahospitalaria*. (pp. 763-777) Madrid: Aula Médica.
- Lyros, E., Messinis, L., & Papathanasopoulos, P. (2008). Does motor subtype influence neurocognitive performance in Parkinson's disease without dementia? *Eur.J.Neurol.*, 15, 262-267.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. et al. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 97, 4398-4403.
- Maguire, E. A., Spiers, H. J., Good, C. D., Hartley, T., Frackowiak, R. S., & Burgess, N. (2003). Navigation expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus*, 13, 250-259.
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16, 1091-1101.

- Marder, K., Tang, M. X., Cote, L., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch.Neurol.*, *52*, 695-701.
- Marder, K., Levy, G., Louis, E. D., Mejia-Santana, H., Cote, L., Andrews, H. et al. (2003). Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann.Neurol.*, *54*, 507-513.
- Martinez-Martin, P., Gil-Nagel, A., Gracia, L. M., Gomez, J. B., Martinez-Sarries, J., & Bermejo, F. (1994). Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord.*, *9*, 76-83.
- Marttila, R. J. & Rinne, U. K. (1991). Progression and survival in Parkinson's disease. *Acta Neurol.Scand.Suppl*, *136*, 24-28.
- Matsui, H., Nishinaka, K., Oda, M., Niikawa, H., Komatsu, K., Kubori, T. et al. (2007). Wisconsin Card Sorting Test in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta Neurol.Scand.*, *116*, 108-112.
- Mattay, V. S., Tessitore, A., Callicott, J. H., Bertolino, A., Goldberg, T. E., Chase, T. N. et al. (2002). Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann.Neurol.*, *51*, 156-164.
- Matthews, C. G. & Haaland, K. Y. (1979). The effect of symptom duration on cognitive and motor performance in parkinsonism. *Neurology*, *29*, 951-956.
- Matzig, S., Druks, J., Masterson, J., & Vigliocco, G. (2009). Noun and verb differences in picture naming: past studies and new evidence. *Cortex*, *45*, 738-758.
- McDonald, W. M., Richard, I. H., & DeLong, M. R. (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol.Psychiatry*, *54*, 363-375.
- Menza, M. A. & Mark, M. H. (1994). Parkinson's disease and depression: the relationship to disability and personality. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, *6*, 165-169.
- Merello, M. (2008). [Non-motor disorders in Parkinson's disease]. *Rev.Neurol.*, *47*, 261-270.
- Miller, E. (1985). Possible frontal impairments in Parkinson's disease: a test using a measure of verbal fluency. *Br.J.Clin.Psychol.*, *24 (Pt 3)*, 211-212.
- Mimura, M., Oeda, R., & Kawamura, M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *12*, 169-175.
- Mink, J. W. (2007) Organización funcional de los ganglios basales. En: J. Jankovic & E. Tolosa (eds.). *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento. 5ª edición.* (pp. 1-6). España: Wolters Kluwer.
- Mishkin, M. & Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav.Brain Res.*, *6*, 57-77.

- Mohr, E., Fabbrini, G., Ruggieri, S., Fedio, P., & Chase, T. N. (1987). Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in parkinsonian patients. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *50*, 1192-1196.
- Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postuma, R. B., Worsley, K., & Dagher, A. (2004). Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease. *J.Neurosci.*, *24*, 702-710.
- Monetta, L. & Pell, M. D. (2007). Effects of verbal working memory deficits on metaphor comprehension in patients with Parkinson's disease. *Brain Lang*, *101*, 80-89.
- Möller, T. B. & Reif, E. (2007). *Atlas de bolsillo de cortes anatómicos. Tomo 1: cabeza y cuello*. Madrid: Panamericana.
- Moody, T. D., Bookheimer, S. Y., Vanek, Z., & Knowlton, B. J. (2004). An implicit learning task activates medial temporal lobe in patients with Parkinson's disease. *Behav.Neurosci.*, *118*, 438-442.
- Morris, R. G., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Evenden, J. L., Heald, A., & Robbins, T. W. (1988). Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *51*, 757-766.
- Morrison, C. E., Borod, J. C., Brin, M. F., Halbig, T. D., & Olanow, C. W. (2004). Effects of levodopa on cognitive functioning in moderate-to-severe Parkinson's disease (MSPD). *J.Neural Transm.*, *111*, 1333-1341.
- Mortimer, J. A., Pirozzolo, F. J., Hansch, E. C., & Webster, D. D. (1982). Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson disease. *Neurology*, *32*, 133-137.
- Murray, L. L. (2000). Spoken language production in Huntington's and Parkinson's diseases. *J.Speech Lang Hear.Res.*, *43*, 1350-1366.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, *130*, 2887-2897.
- Nagano-Saito, A., Kato, T., Arahata, Y., Washimi, Y., Nakamura, A., Abe, Y. et al. (2004). Cognitive- and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies. *Neuroimage.*, *22*, 553-561.
- 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.
- Natsopoulos, D., Katsarou, Z., Bostantzopoulou, S., Grouios, G., Mentenopoulos, G., & Logothetis, J. (1991a). Strategies in comprehension of relative clauses by parkinsonian patients. *Cortex*, *27*, 255-268.
- Natsopoulos, D., Mentenopoulos, G., Bostantzopoulou, S., Katsarou, Z., Grouios, G., & Logothetis, J. (1991b). Understanding of relational time terms before and after in Parkinsonian patients. *Brain Lang*, *40*, 444-458.

- Natsopoulos, D., Grouios, G., Bostantzopoulou, S., Mentenopoulos, G., Katsarou, Z., & Logothetis, J. (1993). Algorithmic and heuristic strategies in comprehension of complement clauses by patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *31*, 951-964.
- Natsopoulos, D., Katsarou, Z., Alevriadou, A., Grouios, G., Bostantzopoulou, S., & Mentenopoulos, G. (1997). Deductive and inductive reasoning in Parkinson's disease patients and normal controls: review and experimental evidence. *Cortex*, *33*, 463-481.
- Nissen, M.J. & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognit Psychol*, *19*, 1-32.
- Owen, A. M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D., Quinn, N. P. et al. (1992). Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain*, *115* (Pt 6), 1727-1751.
- Owen, A. M., Beksinska, M., James, M., Leigh, P. N., Summers, B. A., Marsden, C. D. et al. (1993). Visuospatial memory deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *31*, 627-644.
- Owen, A. M., Iddon, J. L., Hodges, J. R., Summers, B. A., & Robbins, T. W. (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *35*, 519-532.
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*, *121* (Pt 5), 949-965.
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist.*, *10*, 525-537.
- Packard, M. G. & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the Basal Ganglia. *Annu.Rev.Neurosci.*, *25*, 563-593.
- Paisan-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der, B. M. et al. (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*, *44*, 595-600.
- Parashos, S. A., Maraganore, D. M., O'Brien, P. C., & Rocca, W. A. (2002). Medical services utilization and prognosis in Parkinson disease: a population-based study. *Mayo Clin.Proc.*, *77*, 918-925.
- Parker, F., Tzourio, N., Blond, S., Petit, H., & Mazoyer, B. (1992). Evidence for a common network of brain structures involved in parkinsonian tremor and voluntary repetitive movement. *Brain Res.*, *584*, 11-17.
- Paviour, D. C., Price, S. L., Stevens, J. M., Lees, A. J., & Fox, N. C. (2005). Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, *64*, 675-679.

- Paviour, D. C., Price, S. L., Jahanshahi, M., Lees, A. J., & Fox, N. C. (2006). Regional brain volumes distinguish PSP, MSA-P, and PD: MRI-based clinico-radiological correlations. *Mov Disord.*, *21*, 989-996.
- Pell, M. D. (1996). On the receptive prosodic loss in Parkinson's disease. *Cortex*, *32*, 693-704.
- Peran, P., Rascol, O., Demonet, J. F., Celsis, P., Nespoulous, J. L., Dubois, B. et al. (2003). Deficit of verb generation in nondemented patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *18*, 150-156.
- Pereira, E. A. & Aziz, T. Z. (2006). Surgical insights into Parkinson's disease. *J.R.Soc.Med.*, *99*, 238-244.
- Pereira, J. B., Junque, C., Marti, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2009a). Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuoperceptual impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *24*, 1193-1199.
- Pereira, J. B., Junque, C., Marti, M. J., Ramirez-Ruiz, B., Bartres-Faz, D., & Tolosa, E. (2009b). Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuroreport*, *20*, 741-744.
- Perl, D. P. (2007). The neuropathology of parkinsonism. En: W.C. Koller & E. Melamed (eds.). *Handbook of Clinical Neurology, vol. 83 (3rd series) Parkinson's disease and related disorders. Part I.* (pp. 205-215). Elsevier.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., & Troster, A. I. (1999a). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, *37*, 1499-1503.
- Piatt, A. L., Fields, J. A., Paolo, A. M., Koller, W. C., & Troster, A. I. (1999b). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *21*, 435-443.
- Pillon, B., Dubois, B., Lhermitte, F., & Agid, Y. (1986). Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology*, *36*, 1179-1185.
- Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. M. et al. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology*, *39*, 762-768.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch.Neurol.*, *50*, 374-379.
- Pillon, B., Ertle, S., Deweer, B., Sarazin, M., Agid, Y., & Dubois, B. (1996). Memory for spatial location is affected in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *34*, 77-85.
- Pillon, B., Deweer, B., Vidailhet, M., Bonnet, A. M., Hahn-Barma, V., & Dubois, B. (1998). Is impaired memory for spatial location in Parkinson's disease domain specific or dependent on 'strategic' processes? *Neuropsychologia*, *36*, 1-9.

- Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A. et al. (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 276, 2045-2047.
- Postle, B. R. & D'Esposito, M. (1999). Dissociation of human caudate nucleus activity in spatial and nonspatial working memory: an event-related fMRI study. *Brain Res. Cogn Brain Res.*, 8, 107-115.
- Przedborski, S. (2007) Etiopatogenia de la enfermedad de Parkinson. En: J. Jankovic & E. Tolosa (eds.). *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento. 5ª edición.* (pp. 77-92). España: Wolters Kluwer.
- Pullman, S. L., Watts, R. L., Juncos, J. L., Chase, T. N., & Sanes, J. N. (1988). Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology*, 38, 249-254.
- Radanovic, M., Mansur, L. L., Azambuja, M. J., Porto, C. S., & Scaff, M. (2004). Contribution to the evaluation of language disturbances in subcortical lesions: a pilot study. *Arq Neuropsiquiatr.*, 62, 51-57.
- Rafal, R. D., Posner, M. I., Walker, J. A., & Friedrich, F. J. (1984). Cognition and the basal ganglia. Separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain*, 107 (Pt 4), 1083-1094.
- Rajput, A. H., Voll, A., Rajput, M. L., Robinson, C. A., & Rajput, A. (2009). Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*, 73, 206-212.
- Rametti, G., Segarra, N., Junque, C., Bargallo, N., Caldu, X., Ibarretxe, N. et al. (2007). Left posterior hippocampal density reduction using VBM and stereological MRI procedures in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 96, 62-71.
- Rao, S. M., Hammeke, T. A., McQuillen, M. P., Khatri, B. O., & Lloyd, D. (1984). Memory disturbance in chronic progressive multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 41, 625-631.
- Raskin, S. A., Sliwinski, M., & Borod, J. C. (1992). Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 30, 95-99.
- Reetz, K., Gaser, C., Klein, C., Hagenah, J., Buchel, C., Gottschalk, S. et al. (2009). Structural findings in the basal ganglia in genetically determined and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 24, 99-103.
- Reitan, R. M. & Boll, T. J. (1971). Intellectual and cognitive functions in Parkinson's disease. *J. Consult Clin. Psychol.*, 37, 364-369.
- Revonsuo, A., Portin, R., Koivikko, L., Rinne, J. O., & Rinne, U. K. (1993). Slowing of information processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn*, 21, 87-110.
- Rey, A. (1941). Psychological examination of traumatic encephalopathy. *Archives de Psychologic*, 28, 286-340.

- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychology*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Riekkinen, P., Jr., Kejonen, K., Laakso, M. P., Soininen, H., Partanen, K., & Riekkinen, M. (1998). Hippocampal atrophy is related to impaired memory, but not frontal functions in non-demented Parkinson's disease patients. *Neuroreport*, *9*, 1507-1511.
- Rinne, J. O., Portin, R., Ruottinen, H., Nurmi, E., Bergman, J., Haaparanta, M. et al. (2000). Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F]fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch.Neurol.*, *57*, 470-475.
- Robert, P. H., Lafont, V., Medecin, I., Berthet, L., Thaub, S., Baudu, C. et al. (1998). Clustering and switching strategies in verbal fluency tasks: comparison between schizophrenics and healthy adults. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *4*, 539-546.
- Rochester, L., Hetherington, V., Jones, D., Nieuwboer, A., Willems, A. M., Kwakkel, G. et al. (2004). Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, *85*, 1578-1585.
- Rochester, L., Hetherington, V., Jones, D., Nieuwboer, A., Willems, A. M., Kwakkel, G. et al. (2005). The effect of external rhythmic cues (auditory and visual) on walking during a functional task in homes of people with Parkinson's disease. *Arch.Phys.Med.Rehabil.*, *86*, 999-1006.
- Rodriguez-Ferreiro, J., Menendez, M., Ribacoba, R., & Cuetos, F. (2009). Action naming is impaired in Parkinson disease patients. *Neuropsychologia*, *47*, 3271-3274.
- Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Polkey, C. E., Kennard, C., & Robbins, T. W. (1998). Dissociating executive mechanisms of task control following frontal lobe damage and Parkinson's disease. *Brain*, *121* (Pt 5), 815-842.
- Rogers, R. D., Andrews, T. C., Grasby, P. M., Brooks, D. J., & Robbins, T. W. (2000). Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *J.Cogn Neurosci.*, *12*, 142-162.
- Rojo, A., Aguilar, M., Garolera, M. T., Cubo, E., Navas, I., & Quintana, S. (2003). Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *10*, 23-28.
- Rojo, A. & Corbella, C. (2009). [The value of genetic and neuroimaging studies in the differential diagnosis of Parkinson's disease]. *Rev.Neurol.*, *48*, 482-488.
- Rowe, J. B., Hughes, L., Ghosh, B. C., Eckstein, D., Williams-Gray, C. H., Fallon, S. et al. (2008). Parkinson's disease and dopaminergic therapy--differential effects on movement, reward and cognition. *Brain*, *131*, 2094-2105.

- Ruiz-Sanchez de Leon JM & Fernandez-Guinea, S. (2005). [Visuoperceptual processing in Parkinson's disease: from the retina to the frontal cortex]. *Rev.Neurol.*, 40, 557-562.
- Sabatini, U., Boulanouar, K., Fabre, N., Martin, F., Carel, C., Colonnese, C. et al. (2000). Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*, 123 (Pt 2), 394-403.
- Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E., & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111 (Pt 4), 941-959.
- Sanchez Rodriguez, J. L. (2002). [Neuropsychological deficit in Parkinson's disease. Its relation with clinical variables]. *Rev.Neurol.*, 35, 310-317.
- Sanchez, J. L., Rodriguez, M. & Albuquerque, T. L. (1995). [Neuropsychological assesment of inmediate visuospatial memory in Parkinson's patients]. *Psicothema.*, 7, 579-586.
- Sarazin, M., Deweer, B., Merkl, A., Von Poser, N., Pillon, B., & Dubois, B. (2002). Procedural learning and striatofrontal dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.*, 17, 265-273.
- Savoiaro, M. (2003). Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging. *Neurol.Sci.*, 24 Suppl 1, S35-S37.
- 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., Piccini, P., Hotton, G., Pavese, N., Thielemans, K., & Brooks, D. J. (2008). Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain*, 131, 1294-1302.
- Schacter, D. L. & Wagner, A. D. (1999). Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus*, 9, 7-24.
- Schmidt-Wilcke, T., Poljansky, S., Hierlmeier, S., Hausner, J., & Ibach, B. (2009). Memory performance correlates with gray matter density in the ento-/perirhinal cortex and posterior hippocampus in patients with mild cognitive impairment and healthy controls--a voxel based morphometry study. *Neuroimage.*, 47, 1914-1920.
- Schneider, W., Eschman, A., & Zuccolotto, A. (2002). *E-Prime user's guide*. Pittsburgh: Psychology Software Tools Inc.
- Schneider, J. S. (2007). Behavioral persistence deficit in Parkinson's disease patients. *Eur.J.Neurol.*, 14, 300-304.

- Schocke, M. F., Seppi, K., Esterhammer, R., Kremser, C., Jaschke, W., Poewe, W. et al. (2002). Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology*, *58*, 575-580.
- Schocke, M. F., Seppi, K., Esterhammer, R., Kremser, C., Mair, K. J., Czermak, B. V. et al. (2004). Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Neuroimage*, *21*, 1443-1451.
- Schott, B. H., Sellner, D. B., Lauer, C. J., Habib, R., Frey, J. U., Guderian, S. et al. (2004). Activation of midbrain structures by associative novelty and the formation of explicit memory in humans. *Learn.Mem.*, *11*, 383-387.
- Schrag, A., Good, C. D., Miszkiel, K., Morris, H. R., Mathias, C. J., Lees, A. J. et al. (2000). Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*, *54*, 697-702.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. P. (2001). What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol.Med.*, *31*, 65-73.
- Schrag, A. (2007) Epidemiología de los trastornos del movimiento. En: J. Jankovic & E. Tolosa (eds.). *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento*. 5ª edición. (pp. 50-66). España: Wolters Kluwer.
- Schrag, A., Dodel, R., Spottke, A., Bornschein, B., Siebert, U., & Quinn, N. P. (2007). Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord.*, *22*, 938-945.
- Schulz, J. B., Skalej, M., Wedekind, D., Luft, A. R., Abele, M., Voigt, K. et al. (1999). Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann.Neurol.*, *45*, 65-74.
- Schuhfried G. (1992) *Vienna Reaction Unit (manual)*. Austria: Schuhfried Ges.m.b.H.
- Schwab R.S. & England Jr A.C. (1969) Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. En: F. J. Gillingham, I. M. L. Donaldson (eds.) *Third symposium on Parkinson's disease*. (pp. 152-157). Edinburgh: E & S Livingstone.
- Seppi, K., Schocke, M. F., Esterhammer, R., Kremser, C., Brenneis, C., Mueller, J. et al. (2003). Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology*, *60*, 922-927.
- Serra-Grabulosa, J. M., Salgado-Pineda, P., Massana, G., & Sánchez-Turet, M. (2003). Técnicas morfométricas para el análisis de estructuras cerebrales de imágenes de resonancia magnética: aplicaciones en psiquiatría. *Psiquiatría Biológica*, *10*, 17-24.
- Shahed, J., & Jankovic, J. (2007). Motor Symptoms in Parkinson's disease. En: W.C. Koller & E. Melamed (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 83 (3rd

- series) *Parkinson's disease and related disorders*. Part I. (pp. 129-151). Elsevier.
- Shrout, P. E. & Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol.Bull.*, *86*, 420-428.
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Bean, J., & Weiner, W. J. (2001). Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *16*, 507-510.
- Siebert, R. J., Taylor, K. D., Weatherall, M., & Abernethy, D. A. (2006). Is implicit sequence learning impaired in Parkinson's disease? A meta-analysis. *Neuropsychology.*, *20*, 490-495.
- Siebert, R. J., Weatherall, M., Taylor, K. D., & Abernethy, D. A. (2008). A meta-analysis of performance on simple span and more complex working memory tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology.*, *22*, 450-461.
- Signorini, M. & Volpato, C. (2006). Action fluency in Parkinson's disease: a follow-up study. *Mov Disord.*, *21*, 467-472.
- Simon H.A. (1975). The functional equivalence of problem-solving skills. *Cognitive Psychology*, *7*, 268-288.
- Skeel, R. L., Crosson, B., Nadeau, S. E., Algina, J., Bauer, R. M., & Fennell, E. B. (2001). Basal ganglia dysfunction, working memory, and sentence comprehension in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *39*, 962-971.
- Smith, A. (1982). *Symbol Digit Modalities Test. Manual (Revised)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Smith, J., Siebert, R. J., McDowall, J., & Abernethy, D. (2001). Preserved implicit learning on both the serial reaction time task and artificial grammar in patients with Parkinson's disease. *Brain Cogn*, *45*, 378-391.
- Snodgrass, J. G. & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J.Exp.Psychol.Hum.Learn.*, *6*, 174-215.
- Snyder, H. & Wolozin, B. (2004). Pathological proteins in Parkinson's disease: focus on the proteasome. *J.Mol.Neurosci.*, *24*, 425-442.
- Soliveri, P., Brown, R. G., Jahanshahi, M., Caraceni, T., & Marsden, C. D. (1997). Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain*, *120 (Pt 8)*, 1325-1337.
- Sommer, M., Grafman, J., Clark, K., & Hallett, M. (1999). Learning in Parkinson's disease: eyeblink conditioning, declarative learning, and procedural learning. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *67*, 27-34.

- Spicer, K. B., Brown, G. G., & Gorell, J. M. (1994). Lexical decision in Parkinson disease: lack of evidence for generalized bradyphrenia. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *16*, 457-471.
- Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., Jakes, R., & Goedert, M. (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, *388*, 839-840.
- Starkstein, S. E., Bolduc, P. L., Preziosi, T. J., & Robinson, R. G. (1989). Cognitive impairments in different stages of Parkinson's disease. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, *1*, 243-248.
- Starkstein, S. E., Bolduc, P. L., Mayberg, H. S., Preziosi, T. J., & Robinson, R. G. (1990). Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *53*, 597-602.
- Starkstein, S. E., Mayberg, H. S., Leiguarda, R., Preziosi, T. J., & Robinson, R. G. (1992). A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, *55*, 377-382.
- Starkstein, S. E., Petracca, G., Chemerinski, E., Teson, A., Sabe, L., Merello, M. et al. (1998). Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord.*, *13*, 29-33.
- Stefanova, E. D., Kostic, V. S., Ziropadja, L. J., Ocic, G. G., & Markovic, M. (2001). Declarative memory in early Parkinson's disease: serial position learning effects. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *23*, 581-591.
- Stoffers, D., Berendse, H. W., Deijen, J. B., & Wolters, E. C. (2003). Deficits on Corsi's block-tapping task in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *10*, 107-111.
- Strange, B. A., Fletcher, P. C., Henson, R. N., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (1999). Segregating the functions of human hippocampus. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, *96*, 4034-4039.
- Strauss, E. Sherman, E. M. S. & Spreen, O (2006). *A compendium of Neuropsychological Test: Administration, Norms and Commetary (3^a Edition)*. New York: Oxford University Press.
- Stroop J. R. (1935). Stuides of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol*, *18*, 643-662.
- Stuss, D. T., Alexander, M. P., Hamer, L., Palumbo, C., Dempster, R., Binns, M. et al. (1998). The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *4*, 265-278.
- Stuss, D. T., Levine, B., Alexander, M. P., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L. et al. (2000). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, *38*, 388-402.

- Sullivan, E. V., Sagar, H. J., Gabrieli, J. D., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1989). Different cognitive profiles on standard behavioral tests in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *11*, 799-820.
- Sumit, S. & Madhuri, B. (2006). Verbal and visual memory in patients with early Parkinson's disease: Effects of levodopa. *Neurology India*, *54*, 33-37.
- Summerfield, C., Gomez-Anson, B., Tolosa, E., Mercader, J. M., Marti, M. J., Pastor, P. et al. (2002). Dementia in Parkinson disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch.Neurol.*, *59*, 1415-1420.
- 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. *Arch.Neurol.*, *62*, 281-285.
- Tam, C. W., Burton, E. J., McKeith, I. G., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2005). Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, *64*, 861-865.
- Tanner, C. M. & Goldman, S. M. (1996). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol.Clin.*, *14*, 317-335.
- Taylor, A. E. & Saint-Cyr, J. A. (1995). The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn*, *28*, 281-296.
- Terzi, A., Papapetropoulos, S., & Kouvelas, E. D. (2005). Past tense formation and comprehension of passive sentences in Parkinson's disease: evidence from Greek. *Brain Lang*, *94*, 297-303.
- Tolosa, E., Compta, Y., & Gaig, C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *13 Suppl*, S2-S7.
- Tolosa, E., & Katzenschlager, R. (2007) Tratamiento farmacológico en la enfermedad de Parkinson. En: J. Jankovic & E. Tolosa (eds.). *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento. 5ª edición*. (pp. 110-145). España: Wolters Kluwer.
- Tröster, A.I., & Fields, J.A. (1995). Frontal cognitive function and memory in Parkinson's disease: Toward a distinction between prospective and declarative memory impairments? *Behavioural Neurology*, *8*, 59-74.
- Troster, A. I., Stalp, L. D., Paolo, A. M., Fields, J. A., & Koller, W. C. (1995). Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch.Neurol.*, *52*, 1164-1169.
- Troster, A. I., Paolo, A. M., Lyons, K. E., Glatt, S. L., Hubble, J. P., & Koller, W. C. (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. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, *11*, 138-146.
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., Winocur, G., Leach, L., & Freedman, M. (1998). Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, *4*, 137-143.
- Troyer, A. K. (2000). Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *22*, 370-378.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Qian, S., Rodnitzky, R. L., & Dawson, J. D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, *65*, 1907-1913.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Sparks, J. D., Rodnitzky, R. L., & Dawson, J. D. (2006). Driving with distraction in Parkinson disease. *Neurology*, *67*, 1774-1780.
- Uekermann, J., Daum, I., Peters, S., Wiebel, B., Przuntek, H., & Muller, T. (2003). Depressed mood and executive dysfunction in early Parkinson's disease. *Acta Neurol.Scand.*, *107*, 341-348.
- Ullman, M. T., Corkin, S., Coppola, M., Hickok, G., Growdon, J. H., Koroshetz, W. J. et al. (1997). A Neural Dissociation within Language: Evidence that the Mental Dictionary Is Part of Declarative Memory, and that Grammatical Rules Are Processed by the Procedural System. *J.Cog.Neurosci.*, *9*, 266-276.
- Vakil, E. & Herishanu-Naaman, S. (1998). Declarative and procedural learning in Parkinson's disease patients having tremor or bradykinesia as the predominant symptom. *Cortex*, *34*, 611-620.
- Vakil, E., Blachstein, H., & Soroker, N. (2004). Differential effect of right and left basal ganglionic infarctions on procedural learning. *Cogn Behav.Neurol.*, *17*, 62-73.
- Valledeoriola-Serra, F. & Gaig-Ventura, C. (2006) Actualización en la enfermedad de Parkinson, *Neurol supl*, *2*, 10-18.
- Valle-Arroyo, F. (1998). *Normas de imaginabilidad*. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo.
- van Beilen, M., Portman, A. T., Kiers, H. A., Maguire, R. P., Kaasinen, V., Koning, M. et al. (2008). Striatal FDOPA uptake and cognition in advanced non-demented Parkinson's disease: a clinical and FDOPA-PET study. *Parkinsonism.Relat Disord.*, *14*, 224-228.
- Vandenbossche, J., Deroost, N., Soetens, E., & Kerckhofs, E. (2009). Does implicit learning in non-demented Parkinson's disease depend on the level of cognitive functioning? *Brain Cogn*, *69*, 194-199.

- Vazquez C. & Sanz J. (1997). [Reliability and norm data of the spanish version of the 1978 Beck Depresión Inventory]. *Clinica y Salud*, 8, 403-422.
- Veazey, C., Aki, S. O., Cook, K. F., Lai, E. C., & Kunik, M. E. (2005). Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, 17, 310-323.
- Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S. M., Stiggelbout, A. M., Middelkoop, H. A. et al. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 78, 1182-1187.
- Vines, J. J., Larumbe, R., Gaminde, I., & Artazcoz, M. T. (1999). [Incidence of idiopathic and secondary Parkinson disease in Navarre. Population-based case registry]. *Neurologia*, 14, 16-22.
- Vingerhoets, G., Vermeule, E., & 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.
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Botzel, K., Sampaio, C., Poewe, W. et al. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur.Neuropsychopharmacol.*, 15, 473-490.
- Walshe, F. M. R. (1955). A clinical analysis of the paralysis agitans syndrome. En: M. Critchley (eds.). *James Parkinson*. London: MacMillan.
- Warrington, E. K., James, M., & Maciejewski, C. (1986). The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: a study of 656 patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 24, 223-239.
- Watanabe, H., Fukatsu, H., Katsuno, M., Sugiura, M., Hamada, K., Okada, Y. et al. (2004). Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy: NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 75, 103-109.
- Waterfall, M. L. & Crowe, S. F. (1995). Meta-analytic comparison of the components of visual cognition in Parkinson's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 17, 759-772.
- Weintraub, D., Comella, C. L., & Horn, S. (2008). Parkinson's disease--Part 3: Neuropsychiatric symptoms. *Am.J.Manag.Care*, 14, S59-S69.
- Werheid, K., Zysset, S., Muller, A., Reuter, M., & von Cramon, D. Y. (2003a). Rule learning in a serial reaction time task: an fMRI study on patients with early Parkinson's disease. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 16, 273-284.
- Werheid, K., Ziessler, M., Nattkemper, D., & Yves, v. C. (2003b). Sequence learning in Parkinson's disease: the effect of spatial stimulus-response compatibility. *Brain Cogn*, 52, 239-249.
- Wechsler, D. (1997a). *Wechsler Adult Intelligence Scale- Third Edition. Administration and Scoring Manual*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, USA.

- Wechsler, D. (1997b). *Wechsler Memory Scale- Third Edition. Technical Manual*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, USA.
- Westwater, H., McDowall, J., Siegert, R., Mossman, S., & Abernethy, D. (1998). Implicit learning in Parkinson's disease: evidence from a verbal version of the serial reaction time task. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 20, 413-418.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Kan, M. M. (2000). Recognition memory impairment in Parkinson's disease: power and meta-analyses. *Neuropsychology.*, 14, 233-246.
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory deficits in Parkinson's disease. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 28, 738-754.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130, 1787-1798.
- Witt, K., Nuhsman, A., & Deuschl, G. (2002). Dissociation of habit-learning in Parkinson's and cerebellar disease. *J.Cogn Neurosci.*, 14, 493-499.
- Wolters, E. C. & Braak, H. (2006). Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J.Neural Transm.Suppl.*, 309-319.
- Wooten, G. F., Currie, L. J., Bovbjerg, V. E., Lee, J. K., & Patrie, J. (2004). Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 75, 637-639.
- Wright, M. J., Burns, R. J., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1990). Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease: an impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia*, 28, 151-159.
- Wu, T. & Hallett, M. (2008). Neural correlates of dual task performance in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 79, 760-766.
- Yeterian, E. H. & Pandya, D. N. (1995). Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys. *J.Comp Neurol.*, 352, 436-457.
- Yoshikawa, K., Nakata, Y., Yamada, K., & Nakagawa, M. (2004). Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 75, 481-484.
- Zimprich, A., Muller-Myhsok, B., Farrer, M., Leitner, P., Sharma, M., Hulihan, M. et al. (2004). The PARK8 locus in autosomal dominant parkinsonism: confirmation of linkage and further delineation of the disease-containing interval. *Am.J.Hum.Genet.*, 74, 11-19.

V. ANEXOS

ANEXO 1

ANEXO 1

Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)

PACIENTE

Nombre:

Edad:

Fecha:

III. EXAMEN MOTOR

Lenguaje

0	normal
1	leve pérdida de expresión, dicción, volumen
2	monotono, mal articulado pero comprensible
3	marcada dificultad, difícil de entender
4	ininteligible

Expresión Facial

0	Normal
1	leve hipomimia
2	leve pero definida disminución anormal de la expresión
3	mod. hipomimia, labios separados parte del tiempo
4	cara fija, labios separados 1/2 cm o más con pérdida completa de expresión

Temblor de Reposo

ausente
leve o sólo con actividad
leve/ moderada
marcada, en todo el rango de movimiento
severa

	Extremidades superiores e inferiores			
	ESD	ESI	EID	EII
0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4

Temblor Postural o de Acción

ausente
leve, presente con acción
moderado, presente con acción
moderado, presente con acción y manteniendo la postura
marcado, interfiere con la alimentación

	ESD	ESI
0	0	0
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4

Rigidez

ausente
leve o sólo con actividad
leve/ moderada
marcada, en todo el rango de movimiento
severa

	Extremidades superiores e inferiores			
	ESD	ESI	EID	EII
0	0	0	0	0
1	1	1	1	1
2	2	2	2	2
3	3	3	3	3
4	4	4	4	4

Tocarse la Punta de los Dedos

normal
leve lentitud, y/o reducción en amplitud
moderada dificultad.
severa dificultad.
puede apenas realizarlos

Dchos	Izdos
0	0
1	1
2	2
3	3
4	4

Movimientos de la mano (abrir y cerrar las manos en rápida sucesión)

normal
leve lentitud, y/o reducción en amplitud
moderada dificultad.
severa dificultad.
puede apenas realizarlos

Dhos	Idos
0	0
1	1
2	2
3	3
4	4

Movimientos Alternativos Rápidos (pronación y supinación de las manos)

normal
leve lentitud, y/o reducción en amplitud
moderada dificultad.
severa dificultad.
puede apenas realizarlos

Dchos	Izdos
0	0
1	1
2	2
3	3
4	4

Agilidad en la pierna (movimientos con el talón sobre el suelo, amplitud debería ser de 8 cm)

normal
leve lentitud, y/o reducción en amplitud
moderada dificultad
severa dificultad
puede apenas realizarlos

Dchos	Izdos
0	0
1	1
2	2
3	3
4	4

Levantarse de una silla (con brazos cruzados)

- | | |
|---|--|
| 0 | normal |
| 1 | lento, puede necesitar más de un intento |
| 2 | se empuja hacia arriba con los brazos o la silla |
| 3 | tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda |
| 4 | incapaz de levantarse sin ayuda |

Postura

- | | |
|---|---|
| 0 | normal erecto |
| 1 | levemente inclinado, podría ser normal para una persona mayor |
| 2 | anormal. Inclinado, puede que hacia algún lado |
| 3 | severa inclinación con escoliosis |
| 4 | marcada flexión con postura muy anormal |

Marcha

- | | |
|---|--|
| 0 | normal |
| 1 | anda lentamente |
| 2 | anda con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión |
| 3 | afectación severa, necesita ayuda frecuente |
| 4 | no puede andar |

Estabilidad Postural (test de retropulsión)

- | | |
|---|-----------------------------|
| 0 | normal |
| 1 | se recupera sin ayuda |
| 2 | caería si no se coge |
| 3 | se cae espontáneamente |
| 4 | imposible mantenerse de pie |

Bradicinesia/ Hipocinesia

- | | |
|---|---|
| 0 | nada |
| 1 | minima lentitud, podría ser normal |
| 2 | leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos |
| 3 | moderada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos |
| 4 | marcada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos |