

Características neuropsicológicas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.

Cognitive performance of Parkinson's disease patients in different cognitive stages.

Nilton Custodio^{1,2,3}, Liliana Bendezú^{1,3}, Sheila Castro-Suárez⁴, Eder Herrera-Pérez^{1,5}, David Lira^{1,2,3}, Rosa Montesinos^{1,6}, Patricia Cortijo^{1,7}, Liza Núñez del Prado⁸.

RESUMEN

En la enfermedad de Parkinson (EP), las áreas cognitivas pueden estar íntegras (EP cognitivamente normales, EP-CN), o afectarse desde compromisos ligeros sin compromiso de la funcionalidad (deterioro cognitivo leve asociado a EP, DCL-EP), hasta franca alteración de ella (demencia asociada a la EP, DEP). **Objetivos:** Evaluar el rendimiento cognitivo de pacientes con EP en diversos estadios cognitivos y compararlos con un grupo control. **Pacientes y métodos:** Prospectivamente se formaron cuatro grupos: 20 controles, 22 con diagnóstico de EP-CN, 18 con DCL-EP, y 23 con DEP. Siguiendo un ordenado protocolo, los individuos fueron sometidos a evaluaciones sucesivas de cribado, diagnóstico y tipo de deterioro cognitivo, luego de los cuales, fueron evaluados mediante una batería neuropsicológica para evaluación de atención, memoria, lenguaje, habilidades viso-constructivas y funciones ejecutivas. **Resultados:** Los pacientes con DCL-EP presentan alteraciones en la memoria viso-espacial ($p < 0.01$ vs EP-CN), habilidades viso-constructivas ($p < 0.01$ vs EP-CN) y funciones ejecutivas ($p < 0.01$ vs EP-CN) (con excepción de la capacidad de inhibición); mientras que en estadios más avanzados (DEP), se afecta además la atención ($p < 0.01$ vs EP-CN), memoria verbal ($p < 0.01$ vs DCL-EP) y el lenguaje ($p < 0.01$ vs DCL-EP). **Conclusiones:** Los pacientes con EP presentan según la evolución de la enfermedad, un progresivo compromiso de las áreas cognitivas.

PALABRAS CLAVE: Cognición, demencia, enfermedad de Parkinson, neuropsicología.

SUMMARY

In Parkinson's disease (PD), cognitive areas may be intact (cognitively normal PD, PD-CN), or present light commitments without compromising on functionality (mild cognitive impairment associated with PD, MCI-PD), to frank alteration of cognition (dementia associated with PD, DPD). **Objectives:** To assess the cognitive performance of PD patients in different cognitive stages and compared with control group. **Patients and Methods:** Prospectively, was evaluated four groups: 20 controls, 22 with a diagnosis of PD-CN, 18 MCI-PD and 23 with DPD. Individuals underwent screening tests, diagnosis and type of cognitive impairment, after which, were assessed using

¹ Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.

² Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.

³ Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.

⁴ Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

⁵ Unidad de Proyectos de Investigación. Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.

⁶ Servicio de Medicina de Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima Perú.

⁷ Unidad de Neuropsicología. Clínica Internacional. Lima, Perú.

⁸ Servicio de Neurología. Clínica Maisson de Sante. Lima, Perú.

a neuropsychological battery: attention, verbal memory and visuospatial, language, visual-constructive skills and executive functions. **Results:** Patients with MCI-PD presented alterations in visuospatial memory ($p < 0.01$ vs PD-CN), visuo-constructive skills ($p < 0.01$ vs PD-CN) and executive functions ($p < 0.01$ vs PD-CN) (except for the ability of inhibition), while in more advanced stages (DPD), will also affect attention ($p < 0.01$ vs PD-CN), verbal memory ($p < 0.01$ vs DCL-PD) and language ($p < 0.01$ vs DCL-PD). **Conclusions:** Patients with PD presented according to the evolution of the disease, a progressive commitment of the cognitive areas.

KEYWORDS: Cognition, dementia, Parkinson's disease, neuropsychology.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor. Sin embargo, también presenta síntomas no motores, que incluyen trastornos de las funciones sensoriales, autonómicas, del sueño, cognitivos y de la conducta; siendo los síntomas cognitivos escasamente evaluados e inapropiadamente tratados (1). El espectro clínico del deterioro cognitivo en pacientes con EP parece ser un *continuum* que va desde el discreto compromiso restringido a dominios específicos, pasando por el deterioro cognitivo leve (DCL) sin demencia (DCL-EP), hasta una franca demencia en los estadios finales (DEP). Según un grupo de trabajo de la Movement Disorders Society el diagnóstico de DCL-EP se establece en pacientes con EP y quejas cognitivas inespecíficas referidas por el paciente o sus familiares, o reporte de una relativa declinación en la función cognitiva en el último año por el paciente o un cuidador, corroborado por la evaluación neuropsicológica, con ausencia de alteraciones en las actividades de la vida diaria y ausencia de demencia (2). Por otro lado el diagnóstico de DEP incluye pacientes con EP y demencia según criterios de DSM-IV, quienes empezaron los síntomas cognitivos un año después del inicio de los síntomas motores de la EP y sin características de demencia con cuerpos de Lewy (3). Se ha calculado que el 25% de los pacientes con EP de reciente diagnóstico, presentan algún grado de deterioro cognitivo (4); mientras que en estudios de seguimiento longitudinal el 52% tiene DEP a los 4 años de iniciados los síntomas, y el 78% tiene DEP a los 8 años (5), aunque algunos consideran que el 83% tiene DEP a los 20 años (6). Entre los dominios cognitivos afectados se han hallado alteraciones en las funciones ejecutivas, en diferentes procesos de la memoria y atencionales, así como en la capacidad viso-espacial y velocidad de procesamiento de la información. El deterioro cognitivo, afecta particularmente las funciones ejecutivas y tareas de memoria, comprometiendo en estadios iniciales (DCL-EP) a las funciones ejecutivas, mientras que los

déficits de memoria parecen estar relacionados con estadios más avanzados (DEP) (7,8).

Si bien es cierto, existe considerable evidencia para demostrar compromiso de funciones ejecutivas en EP, también existen discrepancias acerca de cuáles componentes están predominantemente afectados. Diversos investigadores han demostrado alteraciones en la memoria de trabajo, planificación, toma de decisiones, y fluencia verbal (9); lo cual sugiere que la EP podría ser considerada como un síndrome fronto-estriatal (10). Respecto a la memoria, las alteraciones en pacientes con EP se han demostrado en memoria semántica y episódica, tanto en las tareas verbales como viso-espaciales. Sin embargo, mientras que el compromiso de memoria episódica viso-espacial (11) ha sido demostrado en gran número de investigaciones; el compromiso de memoria episódica verbal tiene resultados heterogéneos (9,12). El objetivo del presente estudio fue evaluar el rendimiento cognitivo de pacientes con EP; incluyendo los pacientes cognitivamente normales (EP-CN), pacientes con DCL-EP y DEP; y compararlos con un grupo control en una unidad especializada.

PACIENTES Y MÉTODOS

Participantes: Se diseñó un estudio descriptivo comparativo que incluyó 73 individuos seleccionados de forma abierta que acudieron a la unidad de diagnóstico de deterioro cognitivo y prevención de demencia de la Clínica Internacional entre enero del 2008 y diciembre del 2012. Todos los pacientes con EP que acuden al servicio de Neurología de Clínica Internacional fueron evaluados por un neurólogo clínico, quienes realizaron las pruebas cognitivas de cribado; luego de la cual, los pacientes fueron invitados a una evaluación clínica y neuropsicológica detallada por neurólogos y neuropsicólogos distintos a la primera evaluación. Se excluyeron 04 pacientes por tratamiento antipsicótico; 03 por excesivo temblor y dificultad para realizar las pruebas; 03 por tener un puntaje mayor de 4 en el índice de Hachinski y uno por

tener además una secuela motora de desorden cerebrovascular isquémico. Luego de la evaluación clínica, de exámenes sanguíneos, de imágenes cerebrales y neuropsicológica se estudiaron los siguientes grupos: 20 controles, 22 con diagnóstico de EP-CN, 18 con DCL-EP, y 23 con DEP, según severidad de síntomas de demencia, basados en la escala Clinical Dementia Rating (CDR)(13). Los criterios de inclusión de este estudio fueron: individuos de sexo masculino o femenino, mayores de 50 años de edad, quienes habían sido diagnosticados con EP de acuerdo a los criterios clínicos de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (14) y para los pacientes con diagnóstico de demencia nos basamos en los criterios de la cuarta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (15), con un inicio de los síntomas cognitivos por lo menos un año después del diagnóstico de EP. Los pacientes recibieron a criterio de los neurólogos del estudio, levodopa y/o pramipexole, para el manejo de los síntomas motores. El grupo control estuvo conformado por familiares de los pacientes o voluntarios sanos. Los criterios de exclusión fueron: individuos en tratamiento con antipsicóticos y usuarios de benzodiazepinas, individuos con dificultad para realizar las pruebas cognitivas, debido a problemas auditivos, visuales u otros problemas físicos que pudieran interferir con su performance; individuos con lengua diferente al español; individuos con bajo nivel de instrucción, definido como aquellos con menos de 4 años de educación; individuos con puntaje mayor a 4 en los criterios del índice modificado de Hachinski; individuos con diagnóstico de depresión; patología cerebro-vascular concomitante; con antecedentes de adicción o abuso de sustancias; e individuos con deterioro cognitivo explicado por otra causa, como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12, hepatopatía, nefropatía crónica, neuro-infecciones (Infección asociada a VIH, sífilis), traumatismo cráneo encefálico severo, hematoma sub-dural, entre otras.

Todos los participantes y sus cuidadores (cuando fue apropiado) firmaron un consentimiento informado de acuerdo con las guías éticas para investigación con sujetos humanos. El protocolo de estudio fue aprobado por la unidad de investigación de la Clínica Internacional y el comité de ética de la Universidad San Martín de Porres.

Evaluación clínica y neuropsicológica

Los individuos con EP fueron sometidos a las siguientes evaluaciones sucesivas (cribado,

diagnóstico de demencia y tipo de demencia) en cada fase. Durante la fase de cribado, los individuos fueron sometidos a una evaluación clínica integral y a pruebas cognitivas breves, que incluyeron: Mini Mental State Examination (MMSE)(16), prueba de dibujo de reloj-versión de Manos (PDR-M) (17) y Pfeffer Functional Activities Questionnaire (PFAQ)(18). Los individuos que tuvieron puntajes por debajo de lo establecido para este protocolo de investigación, en por lo menos una de las pruebas de cribado, fueron sometidos a una segunda evaluación, en la cual se realizó un segundo MMSE y PDR-M por un evaluador distinto al que realizó la fase de cribado. El punto de corte en el MMSE para sospecha de demencia fue ajustado según años de educación: 27 para individuos con más de 7 años de educación, 23 para aquellos con 4 a 7 años de educación, 22 para aquellos con 1 a 3 años de educación, y 18 para los iletrados. La PDR-M evalúa la capacidad del individuo para poner sobre un círculo dibujado, los números del 1 al 12, tal como van en un reloj, y luego evalúa la dirección y proporcionalidad de las manecillas del reloj al intentar plasmar las 11:10 horas. El puntaje máximo es 10, y en individuos peruanos el puntaje menor a 7, indica compromiso cognitivo (17). El PFAQ incluye 11 preguntas acerca de las actividades de la vida diaria, con rangos de puntaje de 0 a 3 según la severidad de la discapacidad en cada actividad. El puntaje máximo es 33, y el puntaje mayor de 5 indica compromiso funcional(18). Los individuos que confirmaron "deterioro cognitivo" en las segundas pruebas, fueron sometidos a exámenes sanguíneos (niveles de hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, pruebas de función hepática: TGO y TGP, niveles séricos de albumina y globulina, dosaje de vitamina B12 y ácido fólico, descarte de sífilis: VDRL, descarte de infección VIH: Elisa VIH, perfil tiroideo: T3, T4 y TSH, niveles de electrolitos séricos: sodio, potasio y cloro), tomografía cerebral y/o resonancia magnética cerebral, evaluación de síntomas depresivos (inventario de depresión de Beck, BDI-II), para descartar deterioro cognitivo asociado a depresión y se aplicó la adaptación peruana del *Addenbroke's Cognitive examination* (ACE)(19) y la escala CDR (13). En la última fase con los resultados de los exámenes de sangre, de imágenes cerebrales y el informe neuropsicológico, se realizó el diagnóstico por tipo de demencia, mediante consenso entre neurólogos y neuropsicólogos del equipo. Los pacientes con pruebas de cribado normales, fueron evaluados con una evaluación neuropsicológica estándar para discriminar entre pacientes con EP-CN y pacientes con DCL-EP. La batería neuropsicológica consistió en las siguientes pruebas: *Logical Memory Subtest* del

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con enfermedad de Parkinson según nivel de deterioro cognitivo (EP-CN, DCL-EP y DEP) y controles

	Controles n = 20	EP-CN n = 22	DCL-EP n = 18	DEP n=23	P
Edad	68,3 (4,5)	63,9 (6,3)	70,6 (8,2)	71,4 (7,1)	NS
Género (F:M)	6 : 14	7 : 15	7 : 11	8:15	NS
Educación (años)	10,4 (2,3)	10,9 (2,5)	10,1 (2,4)	10,3 (2,6)	NS
Duración EP (años)	-	6,2 (3,4)	6,4 (2,7)	8,8 (5,9)	NS
Hoehn-Yahr	-	1,8 (0,6)	2,1 (0,4)	2,6 (0,3)	<0,01*
BDI-II	7,2 (5,1)	12,3 (2,7)	11,5 (4,3)	12,2 (6,7)	< 0,05 ^{o†‡}
ACE	94,3 (2,5)	91,9 (3,3)	84,3 (4,1)	74,9 (4,6)	<0,001 ^{†‡*e}

^o Control vs. EP-CN, $p < 0,001$

[†] Control vs DCL-EP, $p < 0,001$

[‡] Control vs DEP. $p < 0,001$

* EP-CN vs DEP. $p < 0,01$

^e DCL-EP vs DEP. $p < 0,01$

BDI-II: Beck Depression Inventory – version II, MMSE: Mini Mental State Examination, ACE: Addenbrooke's Cognitive Examination.

Weschler Memory Scale revisado para memoria verbal y figura compleja de Rey para memoria viso-espacial. Para funciones ejecutivas, evaluamos categorización con el *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*, *Dígitos hacia delante* para el span de atención, *Trail Making Test (TMT) A* y *B* para atención alternada, Test de colores y palabras de *Stroop* para inhibición, *Dígitos hacia atrás* para memoria de trabajo y *fluencia verbal* para planificación de material verbal. Para evaluar lenguaje, usamos *fluencia semántica* y *test de denominación de Boston*; mientras que para las habilidades viso-perceptuales empleamos copia de dibujos de Strub y Black y test de cubos del WAIS-III. La batería neuropsiquiátrica estuvo constituida por el *Neuropsychiatric Inventory* (20). En los casos del test de colores y palabras de Stroop y el TMT A y B, los valores fueron ajustados para minimizar un posible efecto del entlentecimiento motor del paciente con EP.

Análisis de datos

Los pacientes con diagnóstico de EP fueron divididos en tres grupos según la evaluación clínica, neurológica y neuropsicológica:

Pacientes con Enfermedad de Parkinson cognitivamente normales (EP-CN): Fueron los pacientes con diagnóstico de EP y evaluación neuropsicológica normal.

Pacientes con Deterioro Cognitivo Leve asociado a Enfermedad de Parkinson (DCL-EP): Pacientes con EP y quejas cognitivas inespecíficas referidas por el paciente o sus familiares, o reporte de una relativa declinación en la función cognitiva en el último año por el paciente o un cuidador, corroborado por la evaluación neuropsicológica, con ausencia de alteraciones en las actividades de la vida diaria y ausencia de demencia.

Pacientes con Demencia asociada a Enfermedad de Parkinson (DEP): Fueron los pacientes con EP y demencia según criterios de DSM-IV, que empezó un año después del inicio de los síntomas motores de la EP y sin características de demencia con cuerpos de Lewy.

Estos grupos fueron comparados con un grupo de individuos sanos (Control), que fue completado por 20 individuos sin EP, ni historia de deterioro cognitivo y enfermedad neuropsiquiátrica, con edades y nivel de instrucción similar. Las variables demográficas fueron comparadas entre los tres grupos utilizando análisis de varianza (ANOVA) de una vía con comparaciones post hoc de Bonferroni cuando fuera necesario. Para aquellas variables categóricas (ej. género), las proporciones fueron comparadas utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Para evaluar los datos clínicos, pruebas t para muestras independientes (Control,

EP-CN, DCL-EP y DEP) fueron realizadas para cada prueba. Adicionalmente, ANOVA y post hoc de Bonferroni fueron usadas para comparar los puntajes

promedios en cada prueba neuropsicológica para los grupos.

Tabla 2. Características neuropsicológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson según nivel de deterioro cognitivo (EP-CN, DCL-EP y DEP) y controles

	Controles (n=20)	EP-CN (n=22)	DCL-EP (n=18)	DEP (n=23)	p
Atención					
Dígitos hacia adelante	5,16 (2,4)	4,3 (1,6)	3,9 (1,5)	2,4(1,1)	< 0,01 ^{†*}
TMT-A (s)	40,2 (13,6)	59,4 (14,7)	59,8 (16,5)	68,7 (12,7)	< 0,01 ^{†**§}
Memoria Verbal					
Recuerdo Inmediato	24,9 (8,6)	23,3 (7,5)	21,4 (6,7)	15,2 (5,8)	< 0,01 ^{†*€}
Recuerdo Retrasado	20,6 (7,9)	20,3 (6,5)	19,6 (6,6)	11,7 (6,3)	< 0,01 ^{†*€}
Reconocimiento	16,9 (3,1)	15,7 (3,6)	14,3 (2,4)	8,5 (3,0)	< 0,01 ^{†*€}
Memoria Viso-espacial					
Figura Compleja de Rey Recuerdo inmediato	17,7 (4,5)	17,1 (5,3)	11,8 (4,6)	10,2 (6,2)	< 0,001 ^{†**°€}
Figura Compleja de Rey Recuerdo retrasado	17,5 (4,3)	16,9 (4,8)	10,9 (3,9)	9,1 (5,9)	< 0,001 ^{†**°€}
Lenguaje					
Test de Denominación de Boston	18,6 (0,5)	17,4 (1,6)	16,2 (1,7)	12,3 (1,4)	<0,01 ^{†*€}
Fluencia semántica	18,5 (1,2)	16,7 (2,1)	15,4 (2,5)	11,9 (1,6)	< 0,01 ^{†*€}
Viso-constructivo					
Copia de dibujos (Strub y Black)	10,9 (1,6)	9,6 (3,1)	6,5 (3,2)	4,6 (2,7)	< 0,001 ^{†**°€}
Test de cubos (WAIS III)	11,8 (1,7)	11,5 (3,4)	6,7 (2,1)	4,4 (3,4)	< 0,001 ^{†**°€}
Función Ejecutiva (clásica)					
Dígitos hacia atrás	4,8 (1,1)	4,7 (1,6)	4,2 (1,2)	3,3 (1,7)	<0,01 ^{†**}
Fluencia fonológica	16,4 (4,9)	15,3 (3,4)	10,3 (4,2)	9,8 (3,6)	< 0,001 ^{†**°}
TMT-B (s)	96,6 (35,3)	99,5 (58,7)	148,7 (42,2)	178,8 (51,3)	< 0,001 ^{†**°}
Test de colores y palabras de Stroop	2,4 (7,5)	2,3 (8,1)	2,5 (7,9)	2,9 (8,3)	0,08
WCST (puntaje total)	5,3 (0,6)	5,1 (1,4)	3,2 (1,3)	3,1 (1,4)	<0,001 ^{†**°}
WCST (respuestas perseverativas)	2,1 (1,2)	2,5 (2,3)	8,7 (5,1)	9,5 (4,3)	<0,001 ^{†**°}

† Control vs DCL-EP. $p < 0,01$

‡ Control vs DEP. $p < 0,001$

§ Control vs EP-CN. $p < 0,01$

* EP-CN vs DEP. $p < 0,01$

° EP-CN vs DCL-EP. $p < 0,01$

€ DCL-EP vs DEP. $p < 0,01$

RESULTADOS

En esta muestra de pacientes con EP y controles no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a edad, género, años de educación regular y duración en años de la EP (Test T, $p=0,55$; $p=0,43$; $p=0,58$; $p=0,08$ respectivamente), aunque existe una ligera tendencia de mayor número de años de enfermedad en los pacientes con DEP. El rendimiento del grupo control en el inventario de depresión (BDI-II) fue estadísticamente más bajo, comparado al rendimiento del grupo con EP ($p<0,05$ en el test de Mann-Whitney), sin encontrar diferencia entre los pacientes con EP-CN, DCL-EP y DEP. Respecto al rendimiento en el ACE, el puntaje total del ACE difiere entre el grupo control y el grupo de pacientes con EP ($p<0,001$); pero no hay diferencia estadística entre el grupo control y EP-CN, no obstante el rendimiento de ACE en DCL-EP ($p<0,001$) y DEP ($p<0,001$) es significativamente menor, respecto de ambos. Si bien es cierto, existe una tendencia en el mejor rendimiento en ACE a favor del grupo EP-CN, respecto del grupo DCL-EP, ésta no alcanza diferencia estadísticamente significativa ($p=0,09$). De la misma manera el grupo DCL-EP rinde mejor en ACE, cuando se compara con el grupo DEP ($p<0,001$) (Tabla 1).

En la evaluación del rendimiento de las pruebas de atención, mediante el recuento de dígitos hacia adelante y el TMT-A, los pacientes con EP, rinden peor comparados con el grupo control. No obstante, no hay diferencia entre el grupo control y EP-CN en el rendimiento de recuento de dígitos hacia atrás, los pacientes con EP-CN rinden peor en las pruebas del TMT-A, comparado con los controles ($p<0,01$); los controles rinden mejor en las 2 pruebas de atención, comparados con los pacientes del grupo DCL-EP y DEP respectivamente ($p<0,01$).

De la misma manera, los pacientes con EP-CN rinden mejor que los pacientes con DEP ($p<0,01$). Respecto al rendimiento en pruebas de memoria verbal (recuerdo inmediato, recuerdo retrasado y reconocimiento) y lenguaje (Test de denominación de Boston y fluencia semántica), no hay diferencia estadísticamente significativa entre el rendimiento de los pacientes con EP-CN y DCL-EP, respecto del grupo control; sin embargo, ambos grupos rinden mejor que los pacientes con DEP ($p<0,01$). Cuando evaluamos la memoria viso-espacial (figura compleja de Rey, recuerdo inmediato y retrasado) y habilidades viso-constructivas (copia de dibujos de Strub-Black y test de cubos del WAIS III), el grupo control difiere

significativamente de los pacientes con EP ($p<0,001$). Si bien es cierto; los pacientes del grupo EP-CN, no difieren del grupo control; los pacientes del grupo EP-CN rinden mejor en las tareas de memoria viso-espacial y habilidades viso-constructivas, comparados con el grupo DCL-EP y DEP ($p<0,001$). En ese mismo sentido, los pacientes con DCL-EP rinden mejor que los pacientes con DEP ($p<0,001$) (Tabla 2).

En general, el rendimiento del grupo control es superior al grupo de pacientes con EP respecto a la evaluación de funciones ejecutivas, excepto en el test de colores y palabras de Stroop ($p=0,08$). En el recuento de dígitos hacia atrás entre el grupo control y EP-CN y DCL-EP no hay diferencias significativas; pero sí el grupo EP-CN rinde mejor que los pacientes con DEP ($p<0,01$). Respecto al rendimiento en fluencia fonológica, TMT-B, WCST-puntaje total y WCST-respuestas perseverativas los pacientes con EP-CN rinden mejor que los pacientes con DCL-EP y DEP respectivamente ($p<0,001$ en ambas comparaciones para cada prueba) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los pacientes con EP muestran más dificultades que los controles en el rendimiento de las pruebas de atención, memoria episódica viso-espacial y la mayoría de funciones ejecutivas, lo cual es consistente con la hipótesis de alteraciones fronto-subcorticales de esta patología (9,10), así, se demuestra que los pacientes en estadio EP-CN tienen dificultades en el rendimiento del TMT-A, una prueba que evalúa atención, y los pacientes con DCL-EP tienen además, fallas en el rendimiento de la mayoría de pruebas de función ejecutivas. Finalmente, se demuestra que las alteraciones de la memoria episódica verbal y del lenguaje se presentan en los casos de DEP, y no en DCL-EP, hallazgos consistentes con las investigaciones de Kehagia y colaboradores (7) y Williams-Gray y colaboradores (8) quienes plantean que los trastornos ejecutivos podrían notarse desde las etapas de DCL-EP, mientras que las deficiencias mnésicas aparecen al final del proceso, es decir en DEP.

El grupo de trabajo de la Movement Disorders Society (21) recomienda en un primer nivel de evaluación realizar MMSE, como prueba de cribado, y luego en un segundo nivel una batería neuropsicológica detallada con la finalidad de definir el patrón y la severidad de la demencia; sin embargo, nosotros además empleamos el ACE, como una herramienta de

evaluación cognitiva global, teniendo en cuenta que en nuestro medio, las unidades especializadas son escasas. La mayor proporción de pacientes con deterioro cognitivo detectado por el ACE sobre MMSE revela el gran potencial de este breve prueba de cribado para identificar deterioro cognitivo en población con EP (22). En nuestra serie de pacientes con EP, ACE podría discriminar entre pacientes con EP-CN de pacientes con DCL-EP y DEP, y de la misma manera, puede discriminar entre pacientes con DCL-EP de DEP; sin embargo, ello requiere un estudio adicional para confirmar este hallazgo.

El bajo rendimiento en las tareas de lenguaje, evaluadas mediante test de denominación de Boston y la fluencia semántica en el grupo de pacientes con DEP, comparado con DCL-EP, EP-CN y controles sugieren indirectamente el compromiso específico de otros dominios cognitivos como funciones ejecutivas y memoria (23,24). Otros estudios han planteado incluso, que el compromiso precoz de la fluencia verbal es muy común en DEP, y podría ser un factor predictivo para el desarrollo de demencia (25). Pero, habría que precisar el tipo de fluencia verbal afectada; pues la fluencia semántica es dependiente de las actividades de los lóbulos frontales y temporales; mientras que la fluencia fonológica es dependiente del lóbulo frontal, lo cual es compatible con el compromiso sub-cortical de la EP, en el cual inicialmente existe compromiso de las tareas de funciones ejecutivas (dependientes del lóbulo frontal) y luego con el progreso de la enfermedad se comprometen otras funciones, como el lenguaje y memoria (dependientes del lóbulo temporal) y las funciones viso-espaciales (dependientes del lóbulo occipital). Por otro lado, si bien es cierto, el bajo rendimiento en praxia de tipo constructivo podría ser el reflejo del desorden motor, característico de la EP, también podría reflejar fallas en la planificación y control secuencial de sus movimientos (es decir fallas de algunas funciones ejecutivas), nosotros ajustamos los valores para minimizar un posible efecto del enlentecimiento motor del paciente con EP. Los problemas de memoria verbal, expresados en las fallas para recuerdo de lista de palabras, reflejan uno de los dominios más afectados en la DEP, y puede ser atribuido a un desorden ejecutivo por un enlentecimiento del proceso de información o por compromiso en estrategias de evocación más que a déficits mnésicos. Así, las dificultades de memoria mostrada en pacientes con DEP podrían reflejar el compromiso de múltiples vías corticales y subcorticales, antes que compromiso temporal-límbico (26,27). Pero, existen otros hallazgos que asocian el descenso de la actividad dopaminérgica

del núcleo caudado, no solo al deterioro de funciones frontales, sino también a pruebas de memoria verbal y visual, habiéndose hallado atrofiadas tanto en el córtex prefrontal como en el hipocampo en pacientes con EP (28). Por otro lado, los hallazgos de Galtieri colaboradores (29), quienes demostraron intacto el proceso de consolidación/recuperación del material previamente aprendido intacto, son compatibles con resultados que se relacionan con la identificación de una edad avanzada y un comienzo tardío de la EP como factores de riesgo para una mayor afectación cognitiva (8). De la misma manera, el compromiso de las tareas de memoria visual, observados desde etapas más tempranas de la enfermedad como el estadio DCL-EP, podría no ser atribuido a problemas de memoria, pero sí a problemas en las estrategias de planificación, según la propuesta de Rilling (30), quien demostró que en pacientes con EP, el uso externo de estrategias de planificación mejoró el rendimiento en las tareas de memoria episódica viso-espacial (evaluadas por la figura compleja de Rey-Osterrieth) y fue superior comparado con el obtenido en sujetos saludables; y corroborado luego por investigadores españoles (9). Sin embargo, Williams-Gray y colaboradores (8,31), encontraron que el rendimiento en las tareas viso-espaciales, fueron independientes de las funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas se refieren a la capacidad para planificar, tener iniciativa y monitorear las conductas dirigidas hacia un objetivo, con la flexibilidad para actualizarlos cuando se presente nueva información, y se ha planteado que su alteración refleja disrupción fronto-estriatal causada por denervación dopaminérgica del núcleo caudado (32). Así como nuestros resultados, diversos estudios (4,7,8,11) han soportado la idea que existe un significativo compromiso de diversos subcomponentes de las funciones ejecutivas, pero lo que aún no está muy claro es el grado de influencia en el compromiso de otras áreas cognitivas como memoria y habilidades viso-perceptuales. Es muy importante discriminar clínicamente las fallas de memoria relacionadas a áreas temporales mediales, de las ocasionadas por alteraciones ejecutivas por disfunción fronto-estriatal; pues la disfunción ejecutiva predice el inicio de DCL-EP, y la disfunción de memoria predice inicio de DEP en estadios avanzados del paciente con EP (7,8).

Otros autores han sido más específicos y han planteado que la disfunción de la memoria episódica verbal, que no está relacionada con las funciones ejecutivas, podría ser mejor predictiva de DEP que el compromiso de la memoria viso-espacial (9).

Para aumentar la controversia, algunos autores han planteado que la posible pérdida de la función mesolímbica podría ser un efecto colateral de la medicación anti-parkinsoniana en estadios tempranos y moderados de la EP (33). En ese sentido, se ha argumentado que circuitos dopaminérgicos meso-límbicos menos deteriorados (en comparación a los circuitos fronto-estriatales) podría sufrir una hiper-dosis de dopamina que produce alteraciones de memoria en los pacientes con EP (34).

Las limitaciones de la presente investigación se relacionan en primer lugar con que las muestras no excluyen la comorbilidad con otros trastornos neuropsiquiátricos y/o neurológicos con los que puede cursar la EP; pues solo excluimos a los pacientes que reciben neurolépticos o benzodiazepinas. En segundo lugar, respecto a la evaluación neuropsicológica, no utilizamos pruebas para evaluar con precisión la memoria de trabajo o la memoria de procedimientos y poder así compararlas con el rendimiento en el aprendizaje y memoria verbal. Otra debilidad, está en relación con el pequeño tamaño de la muestra, lo cual dificulta la interpretación de los hallazgos para otros grupos poblacionales; y al no tener estudios de seguimiento de cada población, no podemos descartar la posibilidad de haber incluido posibles cuadros de parkinsonismos plus.

En conclusión, los pacientes con EP de nuestra serie tienen un compromiso progresivo de las áreas cognitivas según la evolución de la enfermedad; presentando alteración de algunas funciones de la atención en el grupo de EP-CN, alteraciones de la atención, funciones ejecutivas y memoria visuo-espacial en el grupo de pacientes con DCL-EP y luego en estadios más avanzados como en el grupo de DEP, se afecta además la memoria verbal y el lenguaje.

Conflictos de intereses: Ninguno

Correspondencia:

Dr. Nilton Custodio.

E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chaudhuri KR, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8:464-474.
2. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen R, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's

- disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Mov Disord.* 2012;27:349-356.
3. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-1707.
4. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65:1239-1245.
5. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol.* 2003; 60:387-392.
6. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008; 23:837-844.
7. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology.* 2010; 9:1200-1213.
8. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007;130: 1787-1798.
9. Recio LA, Martin P, Carbajal F, Ruiz M, Serrano JM. A holistic analysis of relationships between executive function and memory in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2013;35(2):147-59. DOI:10.1080/13803395.2012.758240.
10. Kehagia AA, Cools R, Barker RA, Robbins TW. Switching between abstract rules reflects disease severity but not dopaminergic status in Parkinson's disease. *Neuropsychologia.* 2009;47: 1117-1127.
11. Gawryls L, Szatkowska I, Jamrozik Z, Janik P, Friedman A, Kaczmarek L. Nonverbal deficits in explicit and implicit memory of Parkinson's disease patients. *Acta Neurobiologiae Experimentalis.* 2008; 68:58-72.
12. Faglioni P, Saetti MC, Botti C. Verbal learning strategies in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2000; 14:456-470.
13. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982;140:566-572.
14. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745-52.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders.

- 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association;1994.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res.* 1975;12:189-98.
 17. Custodio N, García A, Montesinos R, Lira D, Bendezú L. Validación de la prueba de dibujo de reloj-versión de Manos como prueba de cribado para detectar demencia en una población adulta mayor de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28(1):29-34.
 18. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociado a edad, en Chile. *Rev Med Chile* 2004;132:467-478.
 19. Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerrcht E, Manes F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat.* 2012; 23:165-72.
 20. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994; 44: 2308–2314.
 21. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *MovDisord.* 2007;22:2314–2324.
 22. Chade A, Roca M, Torralva T, Gleichgerrcht E, Fabbro N, Gomez-Arevalo G, et al. Detecting cognitive impairment in patients with Parkinson's disease using a brief cognitive screening tool: Addenbrookes's Cognitive Examination (ACE). *Dement Neuropsychol.* 2008;2(3):197-200.
 23. Gurd JM, Ward CD. Retrieval from semantic and letter-initial categories in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1989;27:743-746.
 24. Raskin SA, Sliwinski M, Borod JC. Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1992;30:95-99.
 25. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:178-183.
 26. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-237.
 27. Rippon GA, Marder KS. Dementia in Parkinson's disease. *Advances in Neurology* 2005;96:95-113.
 28. Jokinen P, Bruck A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism & Related Disorders.* 2009;15:88-93.
 29. Galtier I, Nieto A, Barroso J, Lorenzo JN. Deterioro del aprendizaje visoespacial en la enfermedad de Parkinson. *Psicothema.* 2009;21:21-26.
 30. Rilling LM. Complex figure performance in patients with Parkinson's disease: The role of planning and strategy in visuoconstruction and visuospatial memory. *Dissertation Abstracts International: Section The Sciences and Engineering.* 2003;63:4922.
 31. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009;132: 2958-2969.
 32. Harrington DL, Castillo GN, Greenberg PA, Song DD, Lessig S, Lee RR, et al. Neurobehavioral mechanisms of temporal processing deficits in Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2011; 6:e17461.
 33. Polito C, Berti V, Ramat S, Vanzi E, De Cristofaro MT, Pellicanò G, et al. Interaction of caudate dopamine depletion and brain metabolic changes with cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2012; 33:206.e29–39.
 34. Rowe J B, Hughes L, Ghosh BC, Eckstein D, Williams-Gray CH, Fallon S, et al. Parkinson's disease and dopaminergic therapy differential effects on movement, reward and cognition. *Brain.* 2008;131:2094–2105.

Recibido: 04/11/2013

Aceptado: 20/12/2013
