



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA**

**EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA DE LA MEMORIA SEMÁNTICA Y  
ESTUDIO DEL *PRIMING* SEMÁNTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
PARKINSON**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRA EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**LIC. EN PSIC. DAFFNE BARAJAS TOLEDO**

**TUTOR PRINCIPAL:**

**DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM**

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:**

**DRA. DULCE MARÍA BELÉN PRIETO CORONA  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM**

**DRA. OLGA YANETH RODRÍGUEZ AGUDELO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA, MANUEL VELASCO SUÁREZ**

**DRA. AMANDA GUADALUPE JAIMES BAUTISTA  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM**

**DRA. CRISTINA ALEJANDRA MONDRAGÓN MAYA  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM**

**LOS REYES IZTACALA, TLALNEPANTLA, EDO. DE MÉXICO, ENERO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



Este trabajo fue realizado con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) con el proyecto de Investigación: “Estudio electrofisiológico del *priming* semántico en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal y en Enfermedad de Parkinson” (número de proyecto: 240856).

Se agradece al CONACYT por la beca otorgada durante el posgrado y la obtención del grado.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi Universidad, una vez más gracias, por seguir abriéndome un mundo de posibilidades y de personas.

Al Dr. Mario por su guía, enseñanzas y apoyo durante toda la maestría y para concluir este trabajo.

A las Dras. Belén, Yaneth, Amanda y Alejandra que con sus comentarios ayudaron a mejorar y enriquecer este trabajo.

A la Dra. Yaneth por permitirme realizar este trabajo en el Departamento de Neuropsicología.

Amandita, gracias por acompañarme y guiarme en todo este proceso, y por brindarme tu amistad.

A mis profesores de la maestría.

Al Hospital de Especialidades del CMN SXXI y al INNN, a todos los pacientes de los que tuve oportunidad de aprender.

Papás gracias por siempre, por seguir apoyándome en todo momento, pero también por respetar mis decisiones, por poner cimientos fuertes en mí, por impulsarme para que sea la persona que el día de hoy soy.

Hermanita, por ser un ejemplo de persistencia y fortaleza, por seguir cuidando siempre de mí.

José, gracias por tu apoyo incondicional, por tu capacidad de transformar mis días, por ser mi compañero de vida, por quererme justo como soy.

Pam, Gina, Eben ¡gracias por hacer de esta la mejor neuroaventura! por construir, reír, compartir. De cada uno aprendí algo invaluable, gracias por ser excelentes profesionales, pero sobre todo, excelentes seres humanos.

A mis amigos, por todo su cariño, por estar aquí.

A mis primos, que siempre están presentes en mí.

*No sé cuánto tiempo pasó en los relojes, de ese tiempo anónimo y universal de los relojes, que es ajeno a nuestros sentimientos, a nuestros destinos, a la formación o al derrumbe de un amor, a la espera de una muerte...*

*Ernesto Sábato*

Aunque sólo dos años de mi vida pasaron, tuve experiencias que han cambiado mi vida para siempre.

Gracias, si fuiste parte de ellas.

## ÍNDICE

Lista de abreviaturas .....	8
RESUMEN .....	10
ABSTRACT .....	11
I. Introducción.....	12
II. Antecedentes: Enfermedad de Parkinson .....	14
2.1 Definición .....	14
2.2 Aspectos históricos .....	14
2.3 Epidemiología .....	15
2.4 Etiología .....	16
2.5 Fisiopatología.....	18
2.6 Características clínicas .....	23
2.6.1 Síntomas motores.....	23
2.6.2 Síntomas no motores.....	25
2.7 Diagnóstico .....	28
2.8 Características neuropsicológicas.....	31
2.9 Tratamiento.....	35
III. Antecedentes: Procesamiento semántico .....	38
3.1 Memoria semántica.....	38
3.2 <i>Priming</i> semántico.....	42
3.3 Modelos cognitivos de memoria semántica y <i>priming</i> semántico.....	43
3.4 Memoria semántica en Enfermedad de Parkinson.....	46
3.5 <i>Priming</i> semántico en Enfermedad de Parkinson .....	49
IV. Planteamiento del problema .....	53
V. Justificación .....	54
VI. Objetivos .....	55
6.1 Objetivo general.....	55
6.2 Objetivos específicos .....	55
6.3 Hipótesis .....	55
VII. Método .....	56
7.1 Variables .....	56
7.2 Participantes .....	57
7.3 Instrumentos .....	58

7.4 Tipo y diseño de estudio .....	65
7.5 Procedimiento .....	65
7.6 Análisis estadístico.....	67
VIII. Resultados .....	68
8.1 Datos sociodemográficos y clínicos .....	68
8.2 Pruebas neuropsicológicas de MS.....	69
8.3 Pruebas neuropsicológicas de ME.....	70
8.4 Pruebas neuropsicológicas de FE.....	70
8.5 Paradigma de PS.....	71
8.5.1 Tarea de Decisión Léxica: PSA .....	72
8.5.2 Tarea de Decisión Léxica: PSC .....	73
8.5.3 Tarea de Decisión Léxica: PSA vs. PSC .....	74
8.5.4 Tarea de Decisión Léxica: pseudopalabras .....	74
8.6 Correlaciones PS-MS.....	75
8.7 Correlaciones PS-FE .....	76
8.8 Correlaciones variables clínicas-pruebas neuropsicológicas .....	76
8.9 Análisis de casos .....	76
IX. Discusión .....	78
X. Conclusiones .....	89
XI. Limitaciones .....	90
XII. Referencias.....	91



## Lista de abreviaturas

ACh	Acetilcolina
CASI	<i>Cognitive Abilities Screening Instrument</i>
CL	Cuerpos de Lewy
COFL	Corteza Orbitofrontal Lateral
COFM	Corteza Orbitofrontal Medial
CPF	Corteza Prefrontal
CPFDL	Corteza Prefrontal Dorsolateral
DA	Dopamina
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
D.E.	Desviación Estándar
EP	Enfermedad de Parkinson
FE	Funciones ejecutivas
FV	Fluidez verbal
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GC	Grupo control
GP	Globo pálido
GPe	Globo pálido externo
GPi	Globo pálido interno
IDB	Inventario de Depresión de Beck
L-DOPA	L-Dihidroxifenilalanina
LTM	Lóbulo temporal medial
MDS	<i>International Parkinson and Movement Disorder Society</i>
ME	Memoria episódica
MS	Memoria semántica
NB	Núcleos basales (Ganglios basales)
NVA	Núcleo ventral anterior del tálamo
NVL	Núcleo ventrolateral del tálamo

PS	<i>Priming</i> semántico
PSA	<i>Priming</i> semántico automático
PSC	<i>Priming</i> semántico controlado
SN	Sustancia negra
SNpc	Sustancia negra <i>pars compacta</i>
SNpr	Sustancia negra <i>pars reticulata</i>
SOA	<i>Stimulus Onset Asynchrony</i>
TDB	Test de denominación de Boston
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>

## RESUMEN

En la Enfermedad de Parkinson (EP) se han descrito alteraciones en tareas que evalúan la memoria semántica (MS) y en paradigmas de *priming* semántico (PS), sin embargo, existe controversia acerca de si se trata de una falla en la memoria como tal o de aspectos ejecutivos asociados. El objetivo de este estudio fue evaluar el acceso y recuperación en el procesamiento semántico explícito (pruebas neuropsicológicas) e implícito (tareas de decisión léxica) en pacientes con EP. Se evaluaron 12 pacientes diagnosticados con EP (edad promedio 62.3, D.E. 7.2, estadio de Hoehn y Yahr <3) bajo tratamiento farmacológico y en fase *on* al ser evaluados, así como 10 controles. Se utilizaron las pruebas de fluidez verbal semántica, test de denominación de Boston, retención de dígitos en regresión, señalamiento autodirigido, stroop, curva de memoria espontánea, evocación de memoria verbal, figura compleja de Rey-Osterreith y una tarea computarizada de decisión léxica. En las pruebas de MS, no se encontraron diferencias significativas entre grupos, mientras que en las de funciones ejecutivas (FE) se encontró una tendencia de un menor rendimiento en los EP en la cantidad de aciertos y de omisiones de la prueba de señalamiento autodirigido. Se comprobó el efecto de PS en todos los participantes. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre grupos para el PS, se observó que los pacientes obtuvieron un menor porcentaje de aciertos y mayor tiempo de respuesta en el PS automático y controlado respecto al GC, también el grupo con EP mostró mejor desempeño en el PS automático que en el controlado. Aunque no se encontraron alteraciones cognitivas francas en los pacientes con EP, los resultados sugieren dificultades en el acceso y recuperación de la información semántica, es decir, en las FE que intervienen en el procesamiento semántico. Los hallazgos de este estudio pueden ser explicados en términos de la relación entre el deterioro cognitivo, la magnitud de la depleción dopaminérgica así como con la duración y severidad de la enfermedad.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, memoria semántica, *priming* semántico, funciones ejecutivas.

## ABSTRACT

In Parkinson's disease (PD), alterations have been described in tasks that evaluate semantic memory (SM), and in paradigms of semantic priming (SP), however, there is controversy about whether it is a memory failure as such or of associated executive functions. The objective of this study was to evaluate access and retrieval in explicit semantic processing (neuropsychological tests) and implicit semantic processing (lexical decision tasks) in patients with PD. Twelve patients diagnosed with PD were evaluated (mean age 62.3, S.D. 7.2, stage of Hoehn and Yahr <3) under pharmacological treatment and in phase on, as well as ten controls. Semantic verbal fluency tests, Boston naming test, backward digit span, self-directed pointing, stroop, spontaneous memory curve, verbal memory evocation, Rey-Osterreith complex figure and a computerized lexical decision task were used. In the SM tests, no significant differences were found between groups, while in the executive functions (EF) a tendency of a lower performance in the PD was found in the number of correct answers and omissions of the self-directed pointing test. The semantic priming (SP) effect was verified in all participants. Although no significant differences were found between groups for PS, it was observed that PD patients obtained a lower percentage of correct answers and longer response time in the automatic and controlled SP compared to the CG. Also, the group with PD showed as well a better performance in the automatic than in the controlled SP. Although frank cognitive alterations were not found in patients with PD, the results suggest difficulties in the access and retrieval of semantic information, that is, in the EF that intervene in semantic processing. The findings of this study can be explained regarding the relationship between cognitive impairment, the magnitude of dopaminergic depletion and as well as the duration and severity of the disease.

**Key words:** Parkinson's disease, semantic memory, semantic *priming*, executive functions.

## I. Introducción

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda patología neurodegenerativa más frecuente, después de la Enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia mundial aproximada del 1 al 2% en la población mayor de 60 años de edad (Erkkinen, Kim & Geschwind, 2017; Rodríguez, Villar, Valencia & Cervantes, 2011; Weintraub, Comella & Horn, 2008).

En estos pacientes se han descrito posibles alteraciones en tareas que evalúan la memoria semántica (MS) (Bocanegra et al., 2015; Dadgar et al., 2013; Gurd, 2000; Henry & Crawford, 2004; Herrera et al., 2012; Portin et al., 2000), sin embargo, existe controversia acerca de si éstas están más relacionadas con fallas en el almacenamiento del sistema de memoria, o si se trata de una disfunción en los procesos ejecutivos de recuperación, selección y control de la información (Biundo et al., 2016; Galtier et al., 2014; Guidi et al., 2015; Litvan et al., 2011).

Un método comúnmente utilizado para el estudio de la MS es el *priming* semántico (PS), pues permite distinguir dos tipos de mecanismos, los automáticos y los estratégicos o controlados. Los primeros se encuentran mayormente relacionados con la activación automática de las redes semánticas, es decir, con el funcionamiento propio de la MS, mientras los segundos se asocian más con la generación de estrategias e integración de la información, esto es, con las funciones ejecutivas (FE) involucradas en la recuperación de información semántica (Collins & Loftus, 1975; Neely & Keefe, 1989). Se han descrito fallas en la población con EP en el PS (Angwin, Chenery, Copland, Murdoch y Silburn, 2003; Angwin, Chenery, Copland, Murdoch y Silburn, 2007; Angwin et al., 2009; Angwin et al., 2016; Arnott, Chenery, Murdoch & Silburn, 2001; Arnott et al., 2011), no obstante, no se ha esclarecido si la afectación se encuentra en los mecanismos automáticos, en los controlados, o en ambos.

Por lo anterior, llevar a cabo una evaluación neuropsicológica de la MS y las FE asociadas al procesamiento semántico, junto con el empleo de un paradigma de PS, permitirá obtener información sobre el procesamiento semántico cuando ocurre de forma explícita (pruebas neuropsicológicas) e implícita (PS: tareas de decisión

léxica) y además, permitirá conocer si existe una correlación entre ambas mediciones y de este modo, hacer inferencias acerca de si las deficiencias reportadas en MS son debidas a una alteración en la red semántica o están más asociadas a las FE que intervienen en el procesamiento semántico.

Además de esto, la importancia de este estudio reside en que la población objetivo son pacientes en etapas iniciales de la enfermedad (estadios <3 de la escala de Hoehn y Yahr), lo que permitirá conocer si dichas alteraciones se presentan desde ese momento y de ser así, señalaría la importancia de implementar en el futuro intervenciones tempranas dirigidas al tratamiento de tales dificultades.

## **II. Antecedentes: Enfermedad de Parkinson**

### **2.1 Definición**

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la causa neurodegenerativa más común de parkinsonismo, un síndrome clínico caracterizado por lesiones en los núcleos basales, principalmente en la sustancia negra (International Parkinson and Movement Disorder Society, 2017). La EP se caracteriza por signos motores distintivos que son: bradicinesia, rigidez, temblor de reposo e inestabilidad postural (Weintraub et al., 2008), por lo cual también ha sido definida como un trastorno del movimiento, sin embargo, en la actualidad se reconoce que se trata de un trastorno crónico y progresivo que no está constituido únicamente por síntomas de ese tipo, sino también por una amplia diversidad de síntomas no motores (Litvan et al., 2003; Williams-Gray & Worth, 2016).

### **2.2 Aspectos históricos**

La EP fue descrita por primera vez en 1817 por el médico londinense James Parkinson, quien la denominó “Parálisis agitante” (García, Sauri, Meza & Lucino, 2008). En dicha descripción postuló que “los sentidos y los intelectos se encontraban ilesos” (Parkinson, 2002 citado en Kehagia, Barker & Robbins, 2010), si bien, en la actualidad se sabe que esto no es del todo cierto, el mérito de Parkinson fue haber relacionado una serie de síntomas aislados con una sola enfermedad (García et al., 2008). Fue hasta 1860 que Jean-Martin Charcot, considerado el padre de la neurología clínica, hizo una descripción más detallada de la enfermedad y fue el primero en hacer referencia a la misma con el nombre de “Enfermedad de Parkinson”, en honor a su descriptor (Ebenezer, 2015; García et al., 2008).

Hacia el año de 1919, Tretiakoff descubrió que existía una relación entre la enfermedad y alteraciones en la sustancia negra (SN), y a finales de la década de 1950 Carlsson y Hornykewicz encontraron que había una disminución de dopamina (DA) en estos pacientes, lo que dio sustento para la búsqueda de un tratamiento farmacológico posterior (García et al., 2008).

Otra aportación importante fue hecha por Heinrich Fritz Lewy, quien identificó la presencia de agregados proteicos acumulados en la SN a los que posteriormente se les conocería como “cuerpos de Lewy” (CL), y fue en la década de 1990 que se identificó la proteína  $\alpha$ -sinucleína como el principal componente de éstos (Pueyo, 2013).

### **2.3 Epidemiología**

La EP es considerada la segunda patología neurodegenerativa más frecuente, después de la Enfermedad de Alzheimer, con una prevalencia mundial aproximada del 1 al 2% en la población mayor de 60 años de edad (Erkkinen et al., 2017; Rodríguez et al., 2011; Weintraub et al., 2008).

En el año 2007, Dorsey et al. reportaron que la cantidad aproximada de personas mayores de 50 años que presentaba la enfermedad era de 4.1 a 4.6 millones y con base en su investigación estimaron que para el año 2030 tal cifra se habrá duplicado y constituirá por tanto un problema importante de salud pública.

Por otra parte, se calcula que el rango de incidencia anual de la enfermedad en países desarrollados es de 14 por cada 100 000 personas en la población total, y de 160 por cada 100 000 entre las personas de 65 años o más (Hirtz et al., 2007 citado en Ascherio & Schwarzschild, 2016) y de forma general, en distintas regiones del mundo, se reporta un incremento continuo de la prevalencia de la enfermedad conforme aumenta la edad (Pringsheim, Jette, Frolkis & Steeves, 2014).

En México no se cuenta con estudios epidemiológicos exactos sobre la prevalencia de la EP, sin embargo, al tomar en consideración la población que se encuentra en el grupo de edad mayor a 60 años, se estima que la prevalencia es de aproximadamente 83,000 a 166,600 personas con la enfermedad (Rodríguez et al., 2011).

Como ya se mencionó, la EP generalmente se presenta alrededor de los 65 años de edad, no obstante, se ha descrito que aproximadamente un 8% de los pacientes puede presentar la enfermedad entre los 21 y 40 años, esta variante es conocida como EP de inicio temprano (Pallone, 2007), la cual cuenta con características



distintas a la EP de inicio “tardío”, pues pueden presentar de manera temprana complicaciones motoras relacionadas con el tratamiento farmacológico con levodopa, y la progresión de la enfermedad suele ser más lenta (Erkkinen et al., 2017).

Con respecto a las diferencias de prevalencia de la EP entre hombres y mujeres, en un estudio de meta-análisis, Pringsheim et al. (2014) reportaron que en el grupo de personas entre 50 y 59 años de edad, existía una prevalencia mundial de la EP de 134 por cada 100 000 hombres, mientras en las mujeres fue de 41 por cada 100 000; no obstante, dicha preponderancia no fue significativa en otros grupos de edad y al realizar el análisis estratificado por región geográfica, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Asimismo, se han descrito algunas diferencias entre hombres y mujeres en el curso de la enfermedad, ya que en las mujeres parece iniciar con un fenotipo más benigno, probablemente debido a la acción de los estrógenos, sin embargo, cuando la enfermedad progresa las mujeres presentan mayor riesgo de desarrollar complicaciones importantes asociadas con el tratamiento (Picillo et al., 2017).

## **2.4 Etiología**

Actualmente, la causa de la enfermedad no está del todo bien establecida, cerca del 90% de los casos de EP son considerados idiopáticos, ya que no se cuenta con una clara etiología (Weintraub et al., 2008), sin embargo, muchos investigadores concuerdan en que la enfermedad surge de la interacción entre factores genéticos y ambientales que conducen a una degeneración progresiva de neuronas en la SN del mesencéfalo (Pringsheim et al., 2014).

Como ya se mencionó, la mayoría de los casos de EP son considerados idiopáticos, no obstante, se ha visto que los pacientes con EP tienen más del doble de probabilidad de tener un familiar de primer grado con la enfermedad en comparación con controles (Marder et al., 1996 citado en Erkkinen et al., 2017).

Los estudios de asociación genómica han identificado numerosos genes y locus (al menos 24) que generan susceptibilidad y que contribuyen al riesgo de desarrollar

EP (Williams-Gray & Worth, 2016). La primera mutación autosómica dominante fue descubierta hace casi dos décadas en el gen que codifica para la  $\alpha$ -sinucleína (SNCA) (Lill, 2016). Se calcula que aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes presentan una forma monogénica de la EP con mutaciones autosómicas dominantes en SNCA, en el gen LRRK2 (*leucine-rich repeat kinase 2*) y en el VPS35 (*Vacuolar sorting protein 35*) (Lill, 2016).

Las mutaciones autosómicas recesivas en PINK1 (*PTEN-induced putative kinase 1*), DJ-1 que también es conocido como PARK7 (*parkinson protein 7*) y Parkin, también conocido como PARK2 (*parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase 2*) son poco frecuentes en la población general de EP, mientras parecen ser responsables de una proporción sustancial de los casos de EP de inicio temprano (Kilarski et al., 2012; Lill, 2016).

También se ha encontrado que mutaciones heterocigóticas en el gen GBA (*the glucocerebrosidase gen*) son un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, pues se ha encontrado que dichas mutaciones se presentan en el 3-4% de pacientes, comparado con el 1% en sujetos controles (Williams-Gray & Worth, 2016). En tales casos, los pacientes tienden a progresar rápidamente presentando deterioro cognitivo de forma temprana (Williams-Gray & Worth, 2016).

Algunos de los factores ambientales que han sido asociados con la EP, son la exposición a herbicidas y pesticidas, principalmente aquellos que contienen MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), solventes, vivir en un medio rural, beber agua de pozos, exposición a materiales de soldadura, alto consumo de productos lácteos, tener antecedente de melanoma o traumatismo craneoencefálico, no obstante, ninguno de estos factores ha demostrado causar de forma inequívoca la enfermedad (Ascherio & Schwarzschild, 2016; Pallone, 2007; Weintraub et al., 2008).

Por otra parte, fumar, consumir cafeína, tener altas concentraciones de ácido úrico en el plasma y realizar actividad física, son factores que han sido asociados con un menor riesgo de desarrollar la enfermedad (Ascherio & Schwarzschild, 2016).

## 2.5 Fisiopatología

La característica principal de la EP es la pérdida progresiva de neuronas de la SN *pars compacta* (SNpc) una región pigmentada de negro y un importante recurso en la síntesis de DA (Ebenezer, 2015; Koziol & Budding, 2009).

Por otra parte, la EP también ha sido catalogada neuropatológicamente como una sinucleinopatía (Adler & Beach, 2016), ya que de forma microscópica los CL son la característica principal de la enfermedad; estos son inclusiones neuronales laminadas, eosinofílicas e intracitoplasmáticas de agregados insolubles que incluyen  $\alpha$ -sinucleína (Erkkinen et al., 2017).

La pérdida de las neuronas de la SNpc da lugar a una disminución importante de DA en los núcleos basales (NB) o ganglios basales, particularmente en el estriado, así como en otras regiones cerebrales (Demakis, 2007; Poletti, De Rosa & Bonuccelli, 2012).

Generalmente al hacer referencia a los NB se habla de cuatro estructuras: el estriado, el globo pálido, la SN y el núcleo subtalámico, que a su vez presentan divisiones (véase Tabla 1) (Koziol & Budding, 2009).

Tabla 1. Principales estructuras de los NB y sus divisiones.

Estructuras	Divisiones
Estriado	Dorsal: núcleo caudado y putamen Ventral: núcleo accumbens, septum y tubérculo olfatorio
Globo pálido	Pálido ventral Globo pálido externo (GPe) Globo pálido interno (GPi)
Sustancia Negra	<i>Pars compacta</i> (SNpc) <i>Pars reticulata</i> (SNpr)
Núcleo subtalámico	

De forma clásica, al hablar de la función de los NB se hacía referencia únicamente a su participación en la iniciación y modulación del movimiento, y a las alteraciones motoras que podrían presentarse secundarias a su disfunción (Rubin & Safdieh,

2009), sin embargo, ahora se reconoce que no están implicados solamente en la presentación de síntomas motores, sino también de síntomas cognitivos y afectivos, además de estar comprometidos en una serie de enfermedades neurológicas y psiquiátricas (Koziol & Budding, 2009).

Dentro del circuito de los NB se han descrito principalmente dos vías distintas, una directa y otra indirecta; la vía directa ayuda a facilitar el movimiento, mientras la indirecta a inhibirlo (Rubin & Safdieh, 2009).

En la vía directa (véase Figura 1), como su nombre lo indica, hay una proyección directa del estriado hacia el GPi. En esta vía las neuronas estriatales son activadas por proyecciones excitatorias glutamatergicas desde la corteza motora, lo que a su vez estimula a la proyección de ácido gamma-aminobutírico (GABA) hacia el GPi. Esto resulta en inhibición de las neuronas GABAérgicas del GPi que proyectan hacia los núcleos ventral anterior (VA) y ventrolateral (VL) del tálamo. De este modo, habrá una reducción de los efectos inhibitorios que se ejercen sobre el tálamo, provocando un incremento en el disparo de las células talámicas, es decir, habrá un incremento de la actividad de la proyección glutamatergica hacia la corteza motora, dando como resultado el aumento en la actividad en dicha corteza (Ebenezer, 2015).

Por otro lado, en la vía indirecta (véase Figura 1), cuando las neuronas estriatales son activadas por la acción glutamatergica de la corteza motora, se estimula la proyección GABAérgica hacia el GPe, lo que resulta en su inhibición. El GPe proyecta hacia el núcleo subtalámico, el cual también presentará un efecto inhibitorio, provocando un incremento del disparo de las proyecciones glutamatergicas hacia el GPi. Esto provocará un aumento de la actividad de las neuronas GABAérgicas que proyectan al tálamo, causando una reducción en la actividad de la vía glutamatergica que va desde los núcleos VA y VL del tálamo hacia la corteza, produciendo finalmente un decremento en la actividad de la corteza motora (Ebenezer, 2015).



se encuentran bajo el control inhibitorio de la DA, desde las proyecciones nigroestriatales (Ebenezer, 2015).

Como es de esperarse, en la EP la pérdida de DA en el estriado da lugar a una cascada de cambios en la neurotransmisión (Ebenezer, 2015). La pérdida de efectos inhibitorios de la DA sobre las interneuronas de ACh, resultará en una mayor activación de los receptores colinérgicos sobre las neuronas GABAérgicas que proyectan al GP (Ebenezer, 2015). Por un lado, en la vía directa al sumar la pérdida de los efectos excitatorios de DA en las neuronas GABAérgicas que proyectan al GPi, más el incremento en la inhibición de estas neuronas por acción de ACh provocará una reducción en la liberación de GABA en el GPi. Por otro lado, en la vía indirecta, la pérdida de los efectos inhibitorios de DA en las neuronas que proyectan al GPe, además de la estimulación de estas neuronas por la ACh, resultará en un incremento en la liberación de GABA en el GPe (Ebenezer, 2015). Dichos cambios, finalmente provocarán una disminución en la actividad de la corteza motora, y se piensa que estos mismos son responsables de la hipocinesia, temblor y rigidez que son característicos de la enfermedad (Ebenezer, 2015).

Por otro lado, los NB mantienen conexiones con áreas corticales “no-motoras” formando circuitos cortico-estriado-tálamo-corticales o fronto-estriatales (véase Figura 2), dentro de los que podemos distinguir principalmente dos circuitos, uno denominado “límbico” y otro “prefrontal” o “asociativo”, los cuales han sido relacionados con algunos de los síntomas no-motores de la EP (Wichmann & DeLong, 2015).

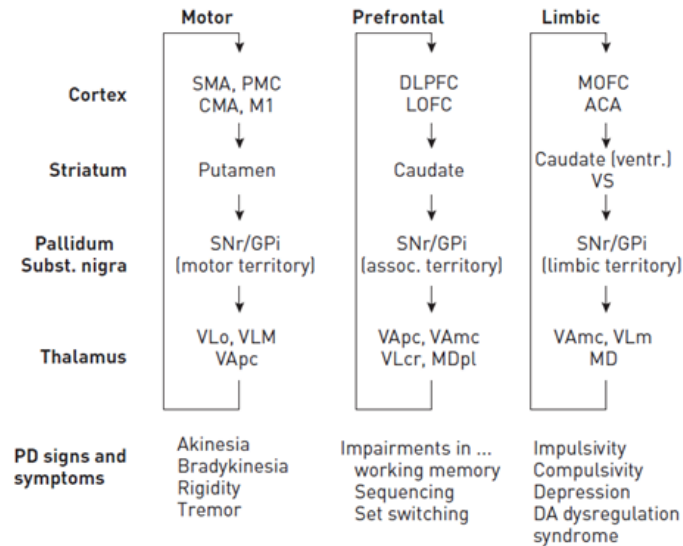


Fig. 2. Principales circuitos cortico-estriado-talámico-corticales y los signos y síntomas de la EP que han sido asociados con la disfunción de tales circuitos. Abreviaturas: ACA: área cingulada anterior; CMA: área motora cingulada; DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral; LOFC: corteza orbitofrontal lateral; M1: corteza motora primaria; MD: núcleo mediodorsal del tálamo; MDpl: núcleo mediodorsal del tálamo *pars lateralis*; MOFC: corteza orbitofrontal medial; PMC: corteza premotora; SMA: área motora suplementaria; VApc: núcleo ventral anterior del tálamo *pars parvocellularis*; VAmc: núcleo ventral anterior del tálamo *pars magnocellularis*; VLM: núcleo ventrolateral del tálamo *pars medialis*; VLo: núcleo ventrolateral del tálamo *pars oralis*; VLcr: división rostral núcleo ventrolateral del tálamo *pars caudalis*; SNr: sustancia negra *pars reticulata*. (Tomado de Wichmann & DeLong, 2015).

El circuito “asociativo” inicia en la Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFDL) y la Corteza Orbitofrontal Lateral (COFL) que se conectan con el núcleo caudado y porciones asociativas del GPi y la SNpr, posteriormente con regiones del tálamo para luego regresar a la corteza. La alteración en el funcionamiento de este circuito se ha relacionado con las alteraciones en funciones ejecutivas (FE) observadas en los pacientes (Wichmann & DeLong, 2015).

El circuito “límbico” se origina en la Corteza Cingulada anterior y la Corteza Orbitofrontal Medial (COFM), pasa a través del estriado ventral, el núcleo subtalámico medial y caudal, el GPi ventral y rostromedial, la SNpr rostromedial y regiones talámicas, para luego proyectar de regreso a las cortezas. La disfunción de este circuito se ha asociado con las alteraciones neuropsiquiátricas de la EP (Wichmann & DeLong, 2015).

Por otra parte, es importante mencionar que la patología de los CL no involucra únicamente a células dopaminérgicas, sino también células colinérgicas,

noradrenérgicas, serotoninérgicas, histaminérgicas y glutamatérgicas, y por lo tanto, diversas áreas del sistema nervioso central y periférico, así como diversos órganos; de este modo, contribuye al amplio espectro clínico de signos y síntomas observado en la EP (Gelpi et al., 2014; Jellinger, 2017; Williams-Gray & Worth, 2016).

## **2.6 Características clínicas**

De acuerdo con la *International Parkinson and Movement Disorder Society* (MDS), la EP puede dividirse en tres estadios tempranos: preclínico, prodrómico y clínico (Berg et al., 2015). En el primero, si bien, ya ha comenzado la neurodegeneración, no hay síntomas o signos evidentes de la enfermedad; en el segundo los signos y síntomas están presentes, pero son insuficientes para definir la enfermedad, y finalmente, en el último estadio, el diagnóstico puede ser establecido basándose en la presencia de los signos motores clásicos.

La presentación clínica de la enfermedad puede variar en cada paciente y es común que los síntomas no sean reconocidos o reportados durante años, sin embargo, un inicio asimétrico de los síntomas motores, progresión gradual y adecuada respuesta al tratamiento farmacológico mediante levodopa son características distintivas de la enfermedad (Weintraub et al., 2008).

### **2.6.1 Síntomas motores**

Se han descrito cuatro manifestaciones motoras características de la EP que son: bradicinesia, temblor de reposo, rigidez e inestabilidad postural (Litvan et al., 2003; Williams-Gray & Worth, 2016).

La *bradicinesia* es definida como un enlentecimiento en el movimiento y se presenta en aproximadamente 80 a 90% de los pacientes; esta alteración se combina en ocasiones con la “acinesia”, una disminución en la amplitud o velocidad de los movimientos (Postuma et al., 2015; Weintraub et al., 2008). La bradicinesia puede llegar a ser de las alteraciones motoras más incapacitantes, ocasionando dificultades en actividades cotidianas como girar en la cama o levantarse de una silla (Weintraub et al., 2008). Aunque la bradicinesia se puede presentar también en la voz, en el rostro o en la marcha, es necesario que sea documentada en las



extremidades para poder establecer el diagnóstico de EP, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la MDS (Postuma et al., 2015).

La *rigidez* se presenta en aproximadamente el 90% de los pacientes y se define como la resistencia que hay ante un movimiento pasivo que ocurre en músculos tanto flexores como extensores (Weintraub et al., 2008). Esta alteración es referida como una resistencia en “tubo de plomo”, es decir, el movimiento es continuamente rígido, y es independiente de la velocidad con que se realiza (Postuma et al., 2015; Weintraub et al., 2008). También puede presentarse el signo de “rueda dentada” cuando el temblor se sobreañade a la rigidez (Gómez-Esteban & Zarranz, 2013), sin embargo, la sola presencia de éste sin la rigidez en “tubo de plomo” no cumple los requerimientos mínimos para el diagnóstico (Postuma et al., 2015).

El *temblor de reposo* se refiere a un temblor de 4 a 6 Hz en el miembro totalmente en reposo, el cual es suprimido cuando se inicia un movimiento voluntario, cuando se está relajado y durante el sueño (Postuma et al., 2015; Weintraub et al., 2008). Éste se presenta en 70 a 90% de los pacientes aproximadamente y comúnmente es distal e involucra las manos, por lo que puede producirse un movimiento de “conteo de monedas” en los dedos índice y pulgar (Weintraub et al., 2008).

Por último, la *inestabilidad postural* es la alteración en los reflejos posturales, la cual predispone a caídas y lesiones, llegando a ser altamente incapacitante para el paciente (Weintraub et al., 2008). Comúnmente, se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad y de presentarse en etapas iniciales podría sugerir un diagnóstico alternativo a la EP (Postuma et al., 2015), además, este síntoma suele tener pobre o nula respuesta a los fármacos dopaminérgicos (Weintraub et al., 2008). Aunque la inestabilidad postural se ha descrito como una característica de la EP, esta alteración motora no forma parte de los criterios diagnósticos establecidos por la MDS (Postuma et al., 2015).

Como se mencionó antes, los síntomas motores generalmente tienen un inicio asimétrico y aunque de forma gradual los síntomas se extienden también al lado contralateral, se ha observado que el lado de inicio suele mantenerse como el más afectado durante el curso de la enfermedad (Weintraub et al., 2008). También se ha

descrito que si las alteraciones involucran a la mano dominante, se puede presentar micrografía (Weintraub et al., 2008).

Se ha observado que el curso con el que los síntomas motores aparecen y progresan comúnmente sigue cierta trayectoria, llegando a ser cada vez más incapacitante. Una manera de estandarizar dicha progresión es a través de la implementación de escalas, siendo la de Hoehn y Yahr (1967) una de las más utilizadas en la clínica, ya que captura los patrones típicos de progresión de las alteraciones motoras en la EP. La versión original de esta escala incluía cinco estadios, si bien, la versión modificada también incluye cinco estadios, a través de una subdivisión de los dos primeros permite observar de manera más desglosada la sintomatología (véase Tabla 2) (Bhidayasiri & Tarsy, 2012).

Tabla 2. Escala de Hoehn y Yahr original y modificada.

Escala de Hoehn y Yahr	Escala de Hoehn y Yahr Modificada
<p><b>1:</b> Afectación unilateral y usualmente sin incapacidad funcional o mínima.</p> <p><b>2:</b> Afectación bilateral o de la línea media sin alteración del equilibrio.</p> <p><b>3:</b> Afectación bilateral: incapacidad leve a moderada con alteración en reflejos posturales; independiente físicamente.</p> <p><b>4:</b> Enfermedad severamente incapacitante; sigue siendo capaz de caminar o levantarse sin ayuda.</p> <p><b>5:</b> Confinamiento en cama o silla de ruedas a menos que se le ayude.</p>	<p><b>1.0:</b> Afectación unilateral solamente.</p> <p><b>1.5:</b> Afectación unilateral y axial.</p> <p><b>2.0:</b> Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.</p> <p><b>2.5:</b> Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba del empujón (<i>pull test</i>).</p> <p><b>3.0:</b> Enfermedad bilateral leve a moderada; poca inestabilidad postural; independiente físicamente.</p> <p><b>4.0:</b> Incapacidad severa; sigue siendo capaz de caminar o levantarse sin ayuda.</p> <p><b>5.0:</b> Obligado a permanecer en silla de ruedas o postrado en cama a menos que se le ayude.</p>

### 2.6.2 Síntomas no motores

Los signos y síntomas no motores pueden presentarse hasta 20 años antes de los motores y dominar el cuadro clínico, ya que el proceso patológico de la enfermedad suele iniciar en estructuras cerebrales no-dopaminérgicas o en el sistema nervioso periférico (Jellinger, 2017; Postuma et al., 2015).

Es de gran importancia conocer tal sintomatología, pues generalmente ocasiona un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares, además puede ser crítica para identificar a la población que se encuentra en riesgo de desarrollar la enfermedad (Adler & Beach, 2016).

Como se mencionó anteriormente, los síntomas no motores pueden involucrar distintos órganos y sistemas, provocando alteraciones en el olfato, en el ritmo circadiano, disfunciones autonómicas, sensoriales, alteraciones neuropsiquiátricas y cognitivas (Gelpi et al., 2014; Jellinger, 2017).

Ya se mencionó previamente que los CL son una característica importante de la enfermedad, por lo que incluso se ha propuesto que el desarrollo de la patología de éstos sigue una trayectoria estereotipada, de tal modo que los hallazgos clínicos pueden asociarse con dicha trayectoria. Beach et al. (2009) propusieron el “Sistema de Estadificación Unificado para Trastornos por CL” (véase Figura 3), conformado por cuatro etapas.

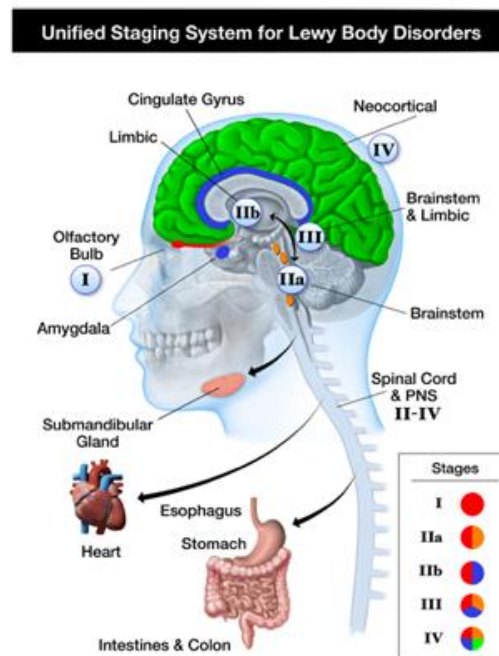


Fig. 3. Acumulación progresiva de CL de acuerdo con el Sistema de Estadificación Unificado para Trastornos por CL (Tomado de Adler & Beach, 2016).

En la primera sólo está involucrado el bulbo olfatorio, lo que clínicamente ha sido relacionado con la hiposmia presente en estos pacientes. En la segunda (IIa)

pueden estar involucradas regiones del tallo cerebral mientras en la IIb, las regiones predominantemente involucradas son las límbicas; en dichas etapas puede haber síntomas no motores así como el inicio de síntomas motores (IIa), incluyendo los cognitivos (IIb). En la III se involucran tanto regiones límbicas como del tallo cerebral, y finalmente, en la etapa IV la acumulación es en la neocorteza, momento en el que será altamente probable encontrar deterioro cognitivo en estos pacientes. Cabe mencionar que desde la segunda etapa la médula espinal puede estar involucrada, lo cual podría explicar el desarrollo de los síntomas autonómicos y gastrointestinales presentes en los pacientes antes de la aparición de síntomas motores.

Si bien, la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína en dichas regiones podría explicar muchos de los signos y síntomas no motores que se presentan antes del diagnóstico y durante la progresión de la enfermedad, hasta ahora no se ha demostrado de forma clara que dicha acumulación cause las disfunciones observadas (Adler & Beach, 2016).

Anteriormente se mencionó que los síntomas no motores frecuentemente observados son los neuropsiquiátricos, con relación a éstos, Poletti et al. (2012) realizaron una revisión sistemática y reportaron que la *depresión* se presenta comúnmente, con una prevalencia aproximada del 30-40%, y cursa con manifestaciones clínicas que incluyen enlentecimiento psicomotor, pesimismo, irracionalidad, ideación suicida (sin conducta suicida), así como mayor irritabilidad, tristeza y preocupación sobre la salud.

Otra de las alteraciones neuropsiquiátricas más frecuentes es la *ansiedad*, con una prevalencia aproximada del 25 al 43%, manifestándose como Trastorno de Ansiedad Generalizada, Trastorno por Ataques de Pánico, entre otros. Además puede presentarse de forma comórbida con depresión (Poletti et al., 2012).

También se ha descrito que la *apatía* puede estar presente desde etapas tempranas de la enfermedad en hasta un tercio de la población, y que puede encontrarse de forma independiente a la depresión (Poletti et al., 2012).

Asimismo, se ha reportado que de forma frecuente pueden presentarse alteraciones del espectro del Trastorno del Control de Impulsos hasta en aproximadamente el 10% de los pacientes, presentando comportamientos de adicción al juego, compras compulsivas, atracones e hipersexualidad (Müller, Gerlach, Youdim & Riederer, 2012; Weintraub et al., 2008). La presencia de estos trastornos ha sido asociada con la personalidad premórbida, farmacoterapia agonista dopaminérgica y una edad temprana de inicio de la enfermedad (Weintraub et al., 2008).

En cuanto a las alteraciones del ritmo circadiano, se estima que hasta un 60 a 90% de la población con EP puede presentar alguna alteración del sueño (Weintraub et al., 2008). Se ha descrito que hasta un 75% de los pacientes presentan insomnio, predominantemente para iniciar el sueño o para mantenerlo a lo largo de la noche (Müller et al., 2012). También pueden presentar somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, síndrome de piernas inquietas, movimiento periódico de las extremidades, trastorno conductual del sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR), nicturia y síndrome de apnea del sueño (French & Muthusamy, 2016).

Algunas de las alteraciones autonómicas reportadas son la disfagia, alteraciones en la motilidad gastrointestinal, constipación, diaforesis, hipotensión ortostática, disfunción sexual (Weintraub et al., 2008). Éstas han sido asociadas con la disfunción de los centros nerviosos que regulan tales funciones (Weintraub et al., 2008).

También se han reportado alteraciones sensoriales como la hiposmia, que puede llegar a presentarse en la totalidad de los pacientes; otras alteraciones descritas son la presencia de dolor y parestesias (Weintraub et al., 2008).

## **2.7 Diagnóstico**

Tener una certeza total del diagnóstico no es posible mientras el paciente se encuentre con vida, ya que éste podrá establecerse hasta realizar la autopsia (Rajput, Rozdilsky & Rajput, 1991).

De acuerdo con los criterios diagnósticos para la EP de la MDS (Postuma et al., 2015) un primer paso es determinar el diagnóstico de “parkinsonismo”. El

parkinsonismo es definido como la presencia de bradicinesia, en combinación con temblor de reposo o rigidez, o ambos. Dichas manifestaciones deben ser claramente demostrables y no atribuibles a factores de confusión como la presencia de artritis o debilidad.

Habiendo establecido el diagnóstico de parkinsonismo, como segundo paso debe definirse si éste es debido a EP o a otra clase de parkinsonismo. Se cuenta con dos niveles de certeza para establecer el diagnóstico: clínicamente establecido y clínicamente probable. Los criterios diagnósticos se enlistan en la Tabla 3.

Con el nivel de diagnóstico clínicamente establecido, se espera que la gran mayoría (al menos el 90%) de tales pacientes efectivamente tendrá EP, sin embargo, muchos de los pacientes que en verdad presentan la enfermedad no cumplirán con este nivel. Para el nivel de diagnóstico clínicamente probable, se espera que al menos el 80% de los pacientes diagnosticados con éste, en verdad tengan la enfermedad, pero además que ese 80% de casos verdaderos sea identificado en su totalidad.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la MDS para la EP.

<b>Criterios de exclusión absoluta</b>
1. Alteraciones cerebelosas inequívocas, como marcha cerebelosa, ataxia de las extremidades, alteraciones oculomotoras cerebelosas.
2. Parálisis supranuclear de la mirada vertical descendente o disminución selectiva de las sacadas verticales hacia abajo.
3. Diagnóstico de probable Demencia Frontotemporal en su variante conductual o Afasia Progresiva Primaria dentro de los primeros cinco años de la enfermedad.
4. Características Parkinsonianas que se restringen a los miembros inferiores por más de tres años.
5. Estar en tratamiento con un bloqueador del receptor a DA o un agente que disminuya la DA en dosis y tiempo consistente con el parkinsonismo inducido por fármacos.
6. Ausencia de respuesta observable a altas dosis de levodopa a pesar de severidad moderada de la enfermedad.
7. Pérdida sensorial cortical inequívoca (por ejemplo, grafestesia, estereognosia con función sensorial primaria intacta), apraxia ideomotora de extremidades o afasia progresiva.
8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico.
9. Documentación de una condición alterna que se sabe puede producir parkinsonismo y está plausiblemente conectada con los síntomas del paciente, o el médico evaluador experto, basado en la evaluación diagnóstica completa considera que un síndrome alterno es más probable que la EP.

<b>Criterios de apoyo al diagnóstico</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Respuesta benéfica clara y dramática a la terapia dopaminérgica. Durante el tratamiento inicial el paciente regresa a su nivel de funcionamiento normal o cercano al normal.</li> <li>2. Presencia de discinesia inducida por levodopa.</li> <li>3. Temblor de reposo en un miembro, documentada en la examinación clínica.</li> <li>4. Presencia de pérdida olfatoria o denervación simpática cardíaca observada mediante imageneología.</li> </ol>
<b>Banderas rojas</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rápida progresión de las alteraciones de la marcha requiriendo uso regular de silla de ruedas dentro de los primeros cinco años de inicio.</li> <li>2. Completa ausencia de progresión de los síntomas o signos motores por más de cinco años, a menos que dicha estabilidad esté relacionada con el tratamiento.</li> <li>3. Disfunción bulbar temprana: severa disfonía, disartria o disfagia dentro de los primeros cinco años.</li> <li>4. Disfunción respiratoria inspiratoria: estridor inspiratorio diurno o nocturno, o suspiros inspiratorios frecuentes.</li> <li>5. Falla autonómica severa en los primeros cinco años de la enfermedad.</li> <li>6. Caídas recurrentes debido a fallas en el equilibrio dentro de los tres primeros años de inicio.</li> <li>7. Anterocolis desproporcionada (distónica) o contracturas en la mano o el pie dentro de los primeros diez años.</li> <li>8. Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes a pesar de tener cinco años de duración de la enfermedad. Estos incluyen alteraciones en el sueño, disfunción autonómica, hiposmia o alteraciones psiquiátricas.</li> <li>9. Otros signos del tracto piramidal no explicados, definidos como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica.</li> <li>10. Parkinsonismo bilateral simétrico. El paciente o el cuidador reportan inicio de síntomas bilateral sin predominancia de algún lado; tampoco se observa predominancia en la examinación objetiva.</li> </ol>

Criterios a seguir para cada nivel de certeza:

Diagnóstico clínicamente establecido:

- Ausencia de “Criterios de exclusión absoluta”.
- Al menos dos “Criterios de apoyo al diagnóstico”.
- Ausencia de “Banderas rojas”.

Diagnóstico clínicamente probable:

- Ausencia de “Criterios de exclusión absoluta”.
- “Banderas rojas” contrabalanceadas en cantidad con los “Criterios de apoyo al diagnóstico” (una bandera roja, al menos un criterio de apoyo; dos banderas rojas, al menos dos criterios de apoyo). No puede haber más de dos banderas rojas en esta categoría.

## 2.8 Características neuropsicológicas

Se ha reconocido que la EP puede estar acompañada de alteraciones cognitivas como parte de sus síntomas no motores, y que eventualmente, la demencia se desarrollará en un número sustancial de pacientes (Emre et al., 2007).

En algunos pacientes los déficits cognitivos pueden ser detectados desde el momento en que se diagnostica la enfermedad (Litvan et al., 2011), y si bien en un inicio dichas alteraciones pueden ser sutiles (Demakis, 2007), existe evidencia que sugiere que la presencia de alteraciones neuropsicológicas desde etapas tempranas de la enfermedad podría ser un predictor importante de la progresión a la demencia (Kehagia et al., 2010).

Aunque el funcionamiento cognitivo de estos pacientes puede ser heterogéneo, se ha descrito un patrón de alteraciones generales en la velocidad de procesamiento, en la viso-percepción y viso-construcción, atención, memoria e incluso en el lenguaje (Demakis, 2007; Litvan et al., 2011), sin embargo, las alteraciones en las FE han sido consideradas las de mayor severidad (Kudlicka, Clare & Hindle, 2011).

En la década de 1980 a 1990, las alteraciones cognitivas de estos pacientes fueron consideradas ejecutivas en naturaleza, siendo referidas tradicionalmente como una disfunción ejecutiva secundaria a la afectación del sistema *fronto-estriatal*, es decir, esta disfunción no es atribuida a la neuropatología directa de CPFDL o la COFL, sino a la reducción de la estimulación dopaminérgica sobre el estriado que interrumpe el funcionamiento normal del circuito (Biundo, Weis & Antonini, 2016; Galtier, Nieto, Lorenzo & Barroso, 2014; Poletti et al., 2012).

Las alteraciones de las FE incluyen a la *resolución de problemas, conceptualización, flexibilidad cognitiva, planeación y memoria de trabajo* (Demakis, 2007). En un meta-análisis, Kudlicka et al. (2011) encontraron evidencia consistente de alteraciones en estas funciones en los pacientes en comparación con controles mediante algunas de las pruebas neuropsicológicas más utilizadas. Así, observaron alteraciones en la flexibilidad cognitiva, mediante el uso de tareas de fluidez verbal tanto semántica como fonológica, y de forma más específica en el “cambio de set” a través del *Wisconsin Card Sorting Test*: (WCST) y el *Trail Making Test-B*: (TMT-B); en la



inhibición mediante el uso del Test de *Stroop* y en la memoria de trabajo mediante el Test de *dígitos en regresión* y finalmente, en la formación de conceptos a través del *WCST*.

Debido a que los déficits observados en el funcionamiento ejecutivo se asemejan a aquellos presentados por pacientes con lesiones del lóbulo frontal, se ha hecho referencia a la EP como un síndrome fronto-estriatal (Kehagia et al., 2010), incluso se ha sugerido que algunos de los otros déficits cognitivos descritos en la EP podrían ser una manifestación de alteraciones ejecutivas subyacentes (Kudlicka et al., 2011), tal es el caso de alteraciones en funciones lingüísticas y de la memoria; sin embargo, esta interpretación ha sido cuestionada recientemente, y Galtier et al. (2014) hacen una revisión e investigación al respecto.

En relación con la *memoria declarativa*, se han reportado fallos en el aprendizaje y evocación libre de información nueva, mientras que al proporcionarles claves la evocación generalmente mejora, del mismo modo, la *memoria de reconocimiento* se ha descrito como relativamente conservada (Demakis, 2007; Galtier et al., 2014). Este patrón de afectación ha sido asociado por algunos autores con un déficit en el uso de estrategias de codificación y evocación, es decir, una falla de tipo ejecutivo, sin embargo, otros estudios reportan que algunos pacientes continúan mostrando fallas en la ejecución aún tras proporcionarles ayudas externas (claves semánticas o reconocimiento) (Galtier et al., 2014).

En cuanto al *lenguaje*, se han reportado fallas en la comprensión de oraciones complejas y algunos autores sostienen que éstas podrían estar asociadas con limitaciones en los recursos ejecutivos necesarios, como la memoria de trabajo, no obstante, se han observado estas fallas también en la comprensión de oraciones simples y en pacientes que no presentan alteraciones en la memoria de trabajo (Galtier et al., 2014). En relación con ello, también existe gran controversia sobre la naturaleza, disociación y progresión de los déficits en el lenguaje y el procesamiento semántico, pues una vez más, algunos autores sostienen que las fallas en estos procesos son consecuencia de alteraciones ejecutivas, mientras otros las han encontrado aún en pacientes con ausencia de éstas (Biundo et al., 2016).

Estudios recientes cuestionan si las alteraciones cognitivas evidenciadas en estos pacientes son una manifestación de alteraciones ejecutivas subyacentes, pues si bien los déficits observados son indicativos de disfunción en circuitos fronto-estriatales, otras alteraciones señalan posibles *correlatos temporales y parietales* (Galtier et al., 2014).

Biundo et al. (2016) hacen una revisión sobre las alteraciones cognitivas que no están ligadas a la depleción dopaminérgica, sino a otros sistemas de neurotransmisión comprometidos también en la EP. En cuanto a la *atención*, se han reportado problemas específicos como fallas en la vigilancia y fluctuaciones en el nivel de alerta. En cuanto a la *memoria*, se han reportado fallas en la evocación libre, aunque esto ocurre principalmente en etapas tempranas de la enfermedad, mientras que las fallas en el almacenamiento se añaden cuando la demencia se hace presente. También se han documentado fallas *viso-espaciales y viso-perceptuales*, como dificultades con la percepción del espacio extra-personal y el reconocimiento de objetos a través de su forma.

Con la información obtenida de estudios tanto transversales como longitudinales, así como la heterogeneidad en los déficits observados en estos pacientes, se ha propuesto la “Hipótesis del Síndrome Dual”, basada en la existencia de dos síndromes independientes pero que se sobreponen parcialmente: uno es la *disfunción del circuito fronto-estriatal* (modulado por DA) presente desde etapas tempranas de la enfermedad, que provoca las alteraciones en la memoria de trabajo, atención, planeación e inhibición; y el segundo tendría que ver con una *degeneración cortical posterior*, asociada con la pérdida colinérgica y con la presentación de la demencia (Biundo et al., 2016).

Por otra parte, se ha encontrado que los pacientes pueden manifestar deterioro cognitivo sin que necesariamente se considere un cuadro demencial, lo que es referido como Deterioro Cognitivo Leve (DCL), caracterizado por una disminución en las funciones cognitivas que no es normal para la edad del paciente, quien sin embargo, no presenta alteración en las funciones de la vida diaria (Litvan et al., 2011).

Se ha descrito que pacientes recién diagnosticados con EP presentan el doble de probabilidad de desarrollar DCL en comparación con adultos mayores sanos (Aarsland, Bronnick, Larsen, Tysnes & Alves, 2009; Foltynie, Brayne, Robbins & Barker, 2004), y se ha reportado una prevalencia de un rango aproximado del 18.9 al 38.2%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, el tipo de muestra (pacientes con o sin tratamiento), y las pruebas neuropsicológicas empleadas (Litvan et al., 2011).

Santangelo et al., (2015) encontraron que las alteraciones en las FE, más específicamente en el control inhibitorio, podrían fungir como predictores del desarrollo de DCL después de pocos años del inicio de la enfermedad.

El perfil cognitivo de DCL en la EP es heterogéneo, pero se ha encontrado que difiere del DCL previo a la Enfermedad de Alzheimer, por la presencia de déficits visoespaciales y ejecutivos relativamente más severos y alteraciones en la memoria relativamente menos severas (Aarsland, 2016); generalmente el DCL puede abarcar distintos dominios cognitivos, sin embargo, cuando se encuentra afectado un único dominio, es más común que este sea uno no-amnésico (Litvan et al., 2011; Santangelo et al., 2015).

También se ha encontrado que el DCL se vuelve más frecuente con la edad, la duración y la severidad de la enfermedad y se considera que podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de demencia (Litvan et al., 2011); sin embargo, la asociación entre el DCL y demencia en la EP es complicada debido a que existe una gran variabilidad individual en el tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad y el inicio del DCL y el subsecuente inicio de la demencia (Aarsland, 2016). Algunos factores clínicos asociados con la presentación temprana de demencia son: una mayor edad, síntomas motores más severos (síntomas predominantemente de tipo no-temblorosos), alucinaciones visuales y DCL amnésico o de dominio múltiple (Aarsland, 2016).

La demencia en la EP es definida como el conjunto de alteraciones cognitivas múltiples que provocan un deterioro significativo en la funcionalidad de las personas, y generalmente se desarrolla en la mayoría de los pacientes que sobreviven por

más de 10 años, llegando a presentarse hasta en un 80% de los pacientes después de 15-20 años de transcurso de la enfermedad (Aarsland, 2016; Aarsland & Kurz, 2010; Emre et al., 2007; Litvan et al., 2012).

## **2.9 Tratamiento**

Debido a la depleción dopaminérgica, inicialmente se contempló la administración de DA como tratamiento farmacológico, sin embargo, en estudios tempranos se encontró que esto no era factible ya que ésta no puede atravesar la barrera hematoencefálica (Ebenezer, 2015; Pueyo, 2013). Por el contrario, se encontró que la levodopa o L-DOPA (L-Dihidroxifenilalanina), un precursor de la DA, sí podía atravesar dicha barrera y ser convertida en DA dentro de las terminales nerviosas que aún permanecían, convirtiéndose en el primer fármaco introducido al mercado (Nestler, Hyman & Malenka, 2009).

El uso de la levodopa permitió que disminuyera de manera importante la tasa de mortalidad y que aumentara la esperanza de vida entre los pacientes (Ebenezer, 2015). Se ha descrito que su uso puede ayudar a restaurar la función neurológica y controlar muchos de los síntomas de forma eficiente, particularmente en los primeros años de la enfermedad (Nestler et al., 2009; Williams-Gray & Worth, 2016). No obstante, hay algunos síntomas como la inestabilidad postural que no responden a dicha medicación y que afectan importantemente la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores (Williams-Gray & Worth, 2016).

Por otra parte, se han descrito diversos efectos secundarios asociados al tratamiento que se presentan de forma temprana, algunos de ellos son periféricos debido a la conversión de la levodopa a DA a través de la enzima L-DOPA descarboxilasa que está presente en el hígado y en otros tejidos (Nestler et al., 2009). Estos síntomas disminuyen al agregar inhibidores de tal enzima (carbidopa o benserazida), ya que reducen la transformación de DA en el sistema nervioso periférico (Nestler et al., 2009).

Algunos de los efectos que pueden presentarse en el sistema gastrointestinal hasta en el 80% de los pacientes son: anorexia, náusea, vómito o dolor epigástrico (Ebenezer, 2015); en el sistema cardiovascular se pueden desarrollar o precipitar

arritmias cardíacas debido a que la conversión de levodopa puede resultar también en adrenalina y noradrenalina, ejerciendo efectos estimulantes directos sobre el corazón, del mismo modo, la conversión a noradrenalina podría provocar hipotensión ortostática o postural que se presenta hasta en un tercio de los pacientes.

Otro de los efectos adversos son movimientos anormales involuntarios (discinesias) que se presentan en aproximadamente el 50% de los pacientes dentro de los primeros 2 a 4 meses de haber iniciado la medicación. Estos pueden presentarse como: meneo de la cabeza, tics facio-linguales, movimientos de balanceo en brazos, piernas o tronco, así como movimientos respiratorios irregulares (Ebenezer, 2015).

Del mismo modo, pueden presentarse efectos sobre el comportamiento, como insomnio, ansiedad, depresión, alucinaciones visuales u otros síntomas psicóticos y confusión (Ebenezer, 2015; Nestler et al., 2009).

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con EP pueden presentar Trastornos del Control de Impulsos, lo que ha sido asociado con cierta personalidad premórbida e inicio de la enfermedad a una edad temprana (Müller et al, 2012; Weintraub et al., 2008), sin embargo, también se ha encontrado que el exceso de DA en la vía mesolímbica puede provocar la presencia de dichos trastornos (Ebenezer, 2015).

Dentro de estas alteraciones puede encontrarse también el Síndrome de Disregulación Dopaminérgica, en el que hay demanda de una mayor ingesta de levodopa que la requerida para tratar los síntomas motores, este síndrome se presenta especialmente en pacientes con altas dosis de sustitutos dopaminérgicos y que cursan con depresión (Müller et al., 2012).

En cuanto a los efectos a largo plazo del consumo de levodopa, además de la reducción en su eficacia, uno de los más importantes es el fenómeno “*on-off*”, en el que hay fluctuaciones abruptas y transitorias en la severidad del parkinsonismo a diferentes intervalos del día, independientemente de la dosis ingerida (Nestler et al., 2009), dicho de otro modo, la respuesta al fármaco se vuelve impredecible, ya que

los pacientes pueden fluctuar abruptamente entre periodos donde hay una respuesta normal al fármaco y por tanto, una mejoría de los síntomas (*on*) y periodos donde los síntomas motores reaparecen (*off*) (Ebenezer, 2015; Encarnacion & Hauser, 2008).

Otro de los efectos del consumo crónico de levodopa son las fluctuaciones motoras de tipo “*wearing off*” en las cuales los síntomas motores regresan antes de que sea el momento de ingerir la siguiente dosis de la medicación; y por último, también puede presentarse congelamiento motor, en el que los pacientes son incapaces de iniciar algún movimiento, siendo más pronunciado si el paciente se encuentra bajo estrés (Ebenezer, 2015).

Por otro lado, existen otro tipo de tratamientos farmacológicos como los inhibidores de la Catecol-O-metiltransferasa (COMT), enzima que también es encargada de metabolizar la L-DOPA en el sistema nervioso periférico; dicho fármaco al ser administrado junto con levodopa puede incrementar la eficacia de ésta última durante los primeros años del tratamiento, permitiendo de ese modo, que se administren dosis menores de levodopa y que se retrase el inicio de las discinesias y las fluctuaciones motoras (Ebenezer, 2015; Nestler et al., 2009).

La Monoaminoxidasa (MAO), por otra parte, es la enzima que metaboliza la DA cerebral, por lo que la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) puede prolongar la vida media de la DA cerebral (Ebenezer, 2015).

Otras estrategias farmacológicas disponibles son los agonistas dopaminérgicos, que a diferencia de la levodopa, no requieren de una transformación enzimática ni de las mismas vías metabólicas, por lo tanto, no producen los metabolitos potencialmente tóxicos de la DA y tienen la ventaja de producir menores discinesias y menor fenómeno *on-off*, aunque pueden ser menos efectivos que la levodopa (Nestler et al., 2009).

Como se explicó antes, la fisiopatología de la EP incluye alteraciones colinérgicas, por lo que también se utilizan antagonistas muscarínicos que ayudan a disminuir la excitación colinérgica y que pueden ser útiles en el tratamiento del temblor y la

rigidez, sin embargo, en la actualidad no se recomienda del todo su uso, ya que son menos efectivos que los fármacos dopaminérgicos y provocan efectos adversos importantes, como boca seca, visión borrosa, midriasis, constipación, confusión, náusea, retención urinaria, taquicardia e incluso desorientación, psicosis y alucinaciones (Ebenezer, 2015; Nestler et al., 2009).

Finalmente, en cuanto a los tratamientos no farmacológicos, el ejercicio físico y el entrenamiento cognitivo se han implementado con el objetivo de mejorar la cognición en estos pacientes, sin embargo, se han reportado pocos estudios sistemáticos al respecto (Aarsland, 2016).

### **III. Antecedentes: Procesamiento semántico**

#### **3.1 Memoria semántica**

La *memoria* es definida como el proceso de codificación, almacenamiento, consolidación y recuperación de la información, que resulta de una compleja interacción entre la bioquímica y la actividad eléctrica de neuronas en áreas cerebrales específicas (van Strien, Cappaert & Witter, 2009).

Al hablar de este proceso pueden considerarse distintos aspectos, como el tipo de información que se almacena, sus principios de organización, su capacidad de almacenamiento y el mantenimiento de dicha información, entre otros, y para su estudio se han postulado distintos modelos teóricos (Portellano & García, 2014).

De acuerdo con la capacidad de almacenamiento y el mantenimiento de la información, se puede hablar en términos generales de dos tipos de memoria: la memoria a corto y a largo plazo (Portellano & García, 2014). Por una parte, la memoria a corto plazo tiene una capacidad de almacenamiento relativamente limitada y se mantiene por un breve periodo de tiempo, mientras la memoria a largo plazo tiene una capacidad de almacenamiento “ilimitada” así como una mayor persistencia en el tiempo.

A su vez, dentro de la memoria a largo plazo pueden distinguirse dos grandes bloques de acuerdo con el tipo o modalidad de información, la memoria declarativa

y la no declarativa, también llamadas explícita e implícita respectivamente (Squire & Bayley, 2007 citado en Portellano & García, 2014). Así, en la declarativa se incluirían la memoria episódica y la memoria semántica, mientras en la no declarativa, la memoria procedimental, el *priming*, aprendizaje asociativo (condicionamiento clásico e instrumental) y aprendizaje no asociativo (habitación y sensibilización). De éstos, la memoria semántica y el *priming* semántico son los que nos competen en este estudio.

La *memoria semántica* (MS) fue definida por Tulving en 1972 como el componente de la memoria a largo plazo que está relacionado con el conocimiento sobre las palabras, objetos, eventos y conceptos, o con el conocimiento general. A diferencia de la memoria episódica (ME), que permite localizar cierta información en determinado tiempo y espacio, la MS no está tan asociada al tiempo y es el resultado de la exposición repetida a un estímulo que pertenece a una misma categoría de conocimiento. Además, la MS estaría más relacionada con la experiencia subjetiva de “saber” que de “recordar”, más asociada con la ME (Kuhn & Bauer, 2013; Prieto et al., 2014).

Así, para definir semánticamente a un objeto, la MS incluye información sobre su forma, color, tamaño, función y movimiento (García, Ramirez, Lara & Roldan, 2012).

Con respecto a las bases neuroanatómicas de la MS, se ha obtenido información a partir de casos con lesiones cerebrales, como el caso de pacientes con fallas en tareas dependientes de MS, incluso cuando el lenguaje se mantenía, lo que posteriormente se denominaría como demencia semántica y cuya fisiopatología se situó en el lóbulo temporal (Warrington & Shallice, 1984 citado en Prieto et al., 2014).

Posteriormente Squire, Knowlton y Musen (1993 citado en Prieto et al., 2014) propusieron que la MS al igual que la ME dependía de la integridad del hipocampo y de las estructuras anatómicamente relacionadas con éste, en el lóbulo temporal medial (LTM) y el diencéfalo. Después, Squire, Stark y Clark (2004 citado en Prieto et al., 2014) afirmaron que el sistema del LTM consiste en la región hipocampal (áreas CA1 a CA3, giro dentado y complejo subicular), la corteza perirrinal



adyacente, la corteza entorrinal y la corteza parahipocampal, y que además este sistema opera junto con la neocorteza para establecer y mantener la memoria a largo plazo.

De acuerdo con una revisión sobre estudios de neuroimagen hecha por García-Lázaro et al. (2012), hasta ese momento no se había llegado a un consenso sobre el sitio donde está representada la información de la MS en el cerebro, ya que algunos autores han propuesto que esta información es almacenada en los sistemas perceptuales y motores. Partiendo de este supuesto, la corteza occipital sería el lugar de inicio del procesamiento semántico, que posteriormente continuaría en el lóbulo temporal izquierdo. Por otro lado, se ha encontrado que la corteza frontal inferior izquierda es importante para la selección y recuperación de las palabras, mientras que el giro fusiforme se encuentra altamente activo durante la denominación y la lectura de palabras.

Algunos estudios señalan que los lóbulos temporales anteriores podrían estar incluidos en las estructuras cerebrales subyacentes a la MS, ya que se ha encontrado atrofia e hipometabolismo en estas regiones en pacientes con demencia semántica, y el grado de esta alteración se correlaciona con la severidad de las alteraciones semánticas (por ejemplo Noppeney et al., 2007 citado en Visser, Jefferies & Lambon, 2009).

No obstante, existe controversia sobre el papel que dichas regiones desempeñan en la MS, puesto que en participantes sanos no se ha observado de forma consistente activación de tales áreas en estudios de neuroimagen, al realizar tareas de MS (Visser et al. 2009); sin embargo, se ha sugerido que podría almacenar información semántica de tipo específico, ya que en pacientes con daño focal en dichas áreas se ha visto comprometido el reconocimiento y denominación de personas familiares (Simmons & Martin, 2009 citado en Prieto et al., 2014).

En un meta-análisis sobre estudios de neuroimagen enfocados en los lóbulos temporales anteriores para identificar las posibles fuentes de inconsistencia entre los resultados de dichos estudios, Visser et al. (2009) identificaron los siguientes factores: la técnica de neuroimagen utilizada (resonancia magnética o tomografía

por emisión de positrones), el campo visual utilizado, la inclusión de dichas áreas en las regiones de interés (*Region of interest*). Además señalan que el tipo de estímulo o tarea no influye en la probabilidad de activación de tales áreas cerebrales.

Por otro lado, Dede y Smith (2016) también realizaron una revisión sobre estudios de neuroimagen pero enfocándose en la consolidación de la información semántica. De acuerdo con los hallazgos reportados, el hipocampo no es identificado como parte de la red de la MS remota (por ejemplo, en el conocimiento de una palabra), mientras que sí es lo es en aquellos estudios donde se examina información semántica recientemente aprendida (por ejemplo, rostros de famosos), además, la actividad del LTM se reduce conforme transcurre el tiempo de dicha memoria. De este modo, el hipocampo desempeña un papel permanente en la codificación de MS nueva, pero tiene un papel limitado en la recuperación de MS cuando ha transcurrido mucho tiempo.

En dicho estudio se reporta que la red de la MS estaría conformada por las siguientes regiones: hipocampo, giro parahipocampal, giro temporal medial, corteza cingulada posterior, giro angular, corteza prefrontal (CPF) ventromedial y CPF ventrolateral. Dichas regiones son compartidas con la red de la memoria autobiográfica, no obstante, en la red de la MS se añaden la CPF dorsomedial, el giro supramarginal, el giro fusiforme y la corteza temporopolar.

Por lo anterior, en términos generales puede decirse que la corteza temporal da lugar al almacenamiento de la información (Graham & Hodges, 1997 citado en Guidi, Paciaroni, Paolini, Scarpino & Burn, 2015), mientras la CPF está más implicada en aspectos ejecutivos del procesamiento semántico, es decir, en la recuperación, selección y control de dicha información (Noppeney et al., 2004 citado en Guidi et al., 2015).

Las alteraciones en la MS pueden manifestarse como dificultades en la recuperación y uso del conocimiento lingüístico o perceptual, o de hechos previamente almacenados, pudiendo observarse dificultades en la denominación, la

comprensión del lenguaje, el vocabulario expresivo y receptivo, y la recuperación de hechos (Kuhn & Bauer, 2013).

La pérdida del conocimiento semántico afecta inicialmente la habilidad para recuperar ejemplares específicos dentro de categorías amplias y el paciente eventualmente puede ser capaz de identificar sólo los elementos típicos que muestran gran semejanza familiar con la categoría a la que pertenecen, por otro lado, aunque se han descrito casos que presentaron pérdida o alteración de una sola categoría, generalmente esto es poco frecuente (Kuhn & Bauer, 2013).

### **3.2 Priming semántico**

Anteriormente se mencionó que el *priming* es un tipo memoria no declarativa o implícita. El *priming* semántico (PS) en específico, es un método que puede proporcionar información sobre cómo se encuentra organizada la MS (Prieto et al., 2014). El PS es definido como un efecto de facilitación sobre la velocidad y precisión para responder a un estímulo (estímulo “*target*” o “blanco”), cuando es precedido por otro estímulo semánticamente relacionado (estímulo “*prime*”) (McNamara, 2005), dicha facilitación del estímulo blanco ocurrirá debido al contexto semántico dado por el estímulo *prime* (Prieto et al., 2014).

Prieto et al. (2014) mencionan que un paradigma conductual comúnmente utilizado para el estudio del PS, son las *tareas de decisión léxica* (véase Figura 4), en las que en una serie de ensayos se presenta la palabra *prime* que da el contexto semántico y posteriormente se presenta el estímulo blanco, que puede ser una palabra o una pseudopalabra. Una pseudopalabra consiste en una secuencia de letras que siguen las reglas ortográficas y fonológicas del lenguaje pero carece de significado.

La tarea del participante consiste en decidir si los estímulos blanco son palabras o pseudopalabras, si se trata de una palabra esta puede o no, estar relacionada semánticamente con el *prime* y de estar relacionada, se espera que la respuesta generada será más rápida y precisa. Generalmente en este tipo de tareas se registra el número de aciertos así como el tiempo de respuesta del participante.

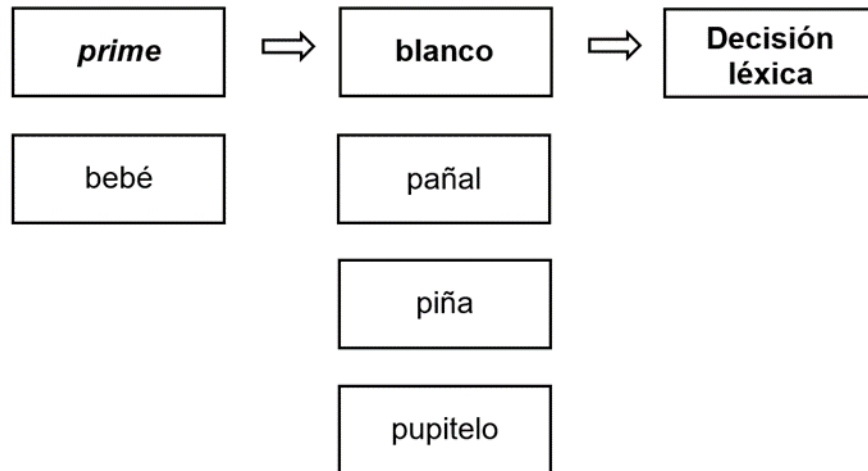


Fig. 4. Ejemplo de la presentación de los estímulos en una tarea de decisión léxica.

### 3.3 Modelos cognitivos de memoria semántica y priming semántico

A lo largo de la historia se han planteado diversos modelos para explicar la organización de la MS. Quillian en 1967, postuló una teoría de diseminación de la activación del procesamiento semántico, que posteriormente fue retomada y desarrollada por Collins y Loftus (1975). En este modelo se parte del supuesto de que los conceptos se encuentran en nodos que están organizados en redes semánticas interconectadas, donde los conceptos más relacionados entre sí estarán más conectados (véase Figura 5). De este modo cuando un nodo es activado, dicha activación se propaga de forma paralela hacia otros nodos y conexiones próximas dentro de esa red.

La propagación puede decaer con la distancia, el tiempo o si se realizan otras actividades mentales, por otro lado, la propagación puede ser mayor cuando hay dos conceptos que están fuertemente relacionados.

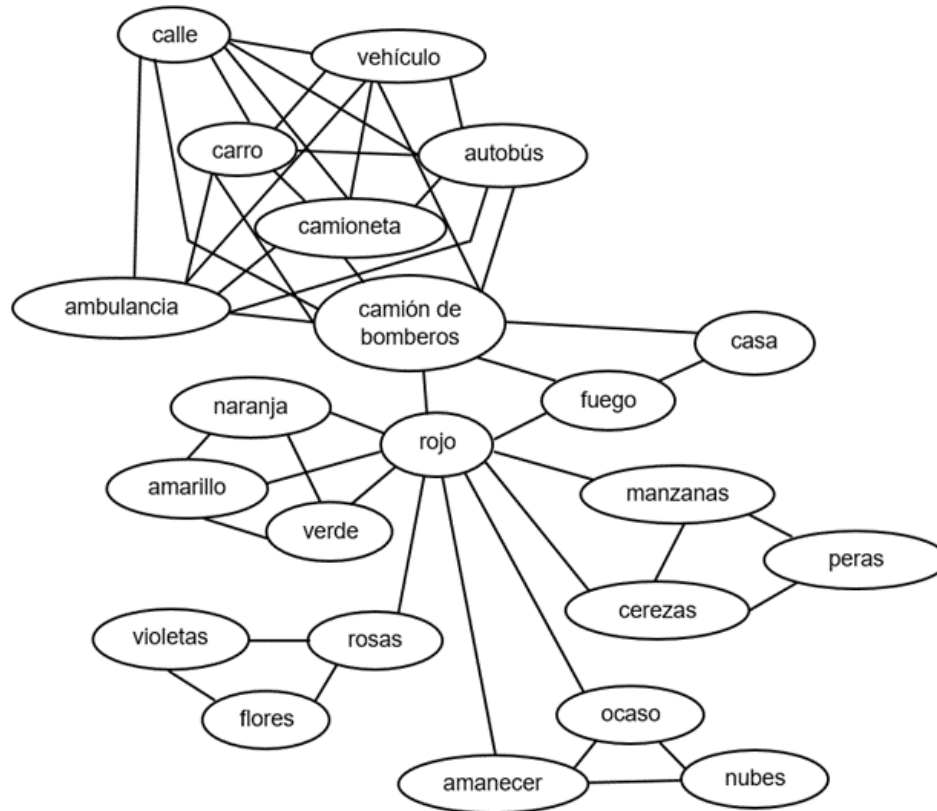


Fig. 5. Representación esquemática de la relación semántica entre conceptos, donde las líneas más cortas representan una mayor relación entre dichos conceptos (Tomado y modificado de Collins & Loftus, 1975).

Al mismo tiempo, este modelo ofrece una explicación sobre el funcionamiento del PS, ya que el procesamiento de la palabra *prime* inducirá una propagación temporal de la activación, provocando que bajen los umbrales de activación de las palabras blanco relacionadas, de este modo, en una tarea de decisión léxica la respuesta ante un estímulo blanco que es precedido por un *prime* semánticamente relacionado será más rápida (Collins & Loftus, 1975; Neely & Keefe, 1989).

Por otra parte, de acuerdo con el modelo híbrido de Neely y Keefe (1989) el PS incluye tres procesos o mecanismos independientes, un mecanismo automático (propagación de la activación automática) y mecanismos estratégicos y controlados (expectativa y correspondencia).

El mecanismo automático, parte del modelo propuesto por Collins y Loftus, (1975) previamente mencionado, por lo tanto, la activación del significado de una palabra *prime* se propagará provocando una activación “previa” de otros significados con los

que se encuentra conectada, haciendo más fácil y rápida su recuperación. Este tipo de mecanismo es considerado automático, su activación se propaga rápidamente, no requiere de atención o consciencia, por lo que no se encuentra bajo control estratégico y no consume recursos comunes a otros procesos.

Los mecanismos estratégicos y controlados, por otra parte, son de acción más lenta en comparación con el automático, dependen del control atencional consciente de los sujetos, requieren de un consumo mayor de recursos, y se presentan de forma más tardía en el tiempo que el automático, además, pueden provocar efectos facilitadores o inhibitorios.

La expectativa, es considerada un proceso pre-léxico, y como su nombre lo indica, está relacionada con las estrategias o expectativas creadas por el sujeto mientras realiza una tarea de PS, es decir, implica la generación activa de posibles blancos candidatos asociados al *prime*, así, cuando se presenta el blanco que se esperaba, se produce un efecto de facilitación, mientras que cuando aparece uno inesperado se produce un efecto de inhibición, prolongando el tiempo de respuesta.

La integración semántica o correspondencia, es el otro mecanismo controlado, que además es considerado post-léxico, ya que de forma complementaria, implica la búsqueda y comprobación de una relación entre el *prime* y el blanco después de que éste se ha presentado, pudiendo generar también un efecto de facilitación en caso de detectar una relación o de inhibición, en el caso contrario.

Se ha postulado que un PS controlado anormal no es evidencia contundente de una pérdida del conocimiento, mientras un PS anormal donde se haya minimizado el uso de un procesamiento controlado, es decir, ante un procesamiento automático, sí es evidencia fuerte acerca de una verdadera pérdida del conocimiento conceptual (Ober & Shenaut, 2006).

Por otro lado, a través de la manipulación de algunas variables experimentales es posible dissociar los mecanismos previamente mencionados en el PS (Neely, 1991 citado en Arnott et al., 2011). Estas son, la proporción de pares relacionados/no relacionados semánticamente, la proporción de palabras/pseudopalabras y también

la asincronía de inicio del estímulo (*Stimulus Onset Asynchrony*, SOAs), es decir, el tiempo en milisegundos que transcurre entre la presentación del *prime* y el estímulo blanco.

La activación semántica automática comúnmente requiere de SOAs más cortos para presentarse, así como una baja proporción de pares relacionados/no relacionados, mientras los mecanismos controlados requieren de SOAs más largos y de una alta proporción de pares relacionados/no relacionados, además de una alta proporción de pseudopalabras.

### **3.4 Memoria semántica en Enfermedad de Parkinson**

Diversos estudios señalan que es posible encontrar alteraciones en el procesamiento semántico y en tareas de MS en la población con EP, incluso en ausencia de una franca demencia (Arnott et al., 2011).

Se ha propuesto que tales alteraciones podrían deberse a: 1) una deficiencia en la activación de la representación semántica debido a una falla en el almacenamiento, 2) una disfunción en los procesos de recuperación semántica, es decir, aspectos ejecutivos relacionados con la MS, 3) un incremento en la propagación de la activación de redes léxico-semánticas (Auriacombe et al., 1993; Foster et al., 2008; Raskin et al., 1992; Watters & Pattel, 1999 citados en Guidi et al., 2015).

Aunado a ello, existe un gran debate acerca de si las fallas sutiles que se han observado respecto al lenguaje en esta población son secundarias a problemas del funcionamiento ejecutivo, como la memoria de trabajo o no (Litvan et al., 2011).

Con respecto a ello, se ha encontrado que desde etapas tempranas pueden manifestarse alteraciones en dos dominios específicos del lenguaje: la sintaxis y los verbos de acción tanto a nivel léxico como semántico (Bocanegra et al., 2015).

Asimismo, en cuanto a tareas de Fluidez Verbal (FV) se ha encontrado una menor producción de palabras tanto en la FV semántica como en la fonológica en pacientes con EP en comparación con sujetos controles (Dadgar, Khatoonabadi & Bakhtiyari, 2013; Gurd, 2000), además, en un meta-análisis de 68 estudios se reportaron alteraciones significativamente mayores en la FV semántica que en la fonológica

(Henry & Crawford, 2004), en contraste, Jaywant, Musto, Nearing, Stavitsky y Cronin-Golomb (2014) reportaron menor cantidad de palabras en FV fonológica en los pacientes con EP comparados con el grupo control, pero no encontraron diferencias entre grupos con respecto a la FV semántica.

En forma general, los resultados en este tipo de tareas son inconsistentes, ante lo cual Dadgar et al., (2013) señalan que las diferencias podrían deberse a que se ha estudiado en diferentes idiomas, y a que la frecuencia de las palabras que se inician con determinada letra varía de un idioma a otro, además, la longitud de las palabras es otro factor que podría influir en dichos resultados. Como se mencionó antes, las fallas en el procesamiento semántico, y -específicamente en las tareas de FV- podrían estar asociadas con alteraciones en la memoria, el funcionamiento ejecutivo o incluso en el lenguaje, por lo que resulta de gran importancia llevar a cabo estudios que permitan explorar la contribución de estas deficiencias al perfil de memoria observado en la EP (Dadgar et al., 2013).

Asimismo, se ha observado que ciertas características motoras como el lado de inicio de los síntomas, el estadio de la enfermedad y características no motoras como la presencia de depresión, la capacidad cognitiva global y el funcionamiento ejecutivo, así como características sociodemográficas como la escolaridad y la edad influyen, en las medidas de FV, por lo tanto, dichas variables deben tomarse en consideración en los estudios (Obeso, Casabona, Bringas, Álvarez & Jahanshahia, 2012).

Además, se ha encontrado que diferentes funciones cognitivas subyacen al desempeño en FV en cada estadio de la enfermedad, puesto que, en las etapas leves de la EP, la velocidad de procesamiento podría explicar el desempeño en la FV, mientras que en las etapas moderadas, la flexibilidad cognitiva, además de la velocidad de procesamiento, son fuertes predictores del desempeño. Tales hallazgos indicarían que las deficiencias en FV en pacientes con EP no indicarían necesariamente un déficit específico del funcionamiento ejecutivo, sino que deben interpretarse en el contexto de la gravedad de la enfermedad y los déficits en otras funciones cognitivas (Koerts et al., 2013).



Por otro lado, al comparar el desempeño en tareas de FV entre los pacientes de EP en fase *on* y *off* de medicación dopaminérgica, se encontraron diferencias significativas en el número de palabras producidas en la FV fonológica y en la de verbos de acción; posiblemente esto se deba a la implicación del lóbulo frontal en dichas categorías, no obstante, se observó una restauración de tales diferencias al restablecer la medicación (Herrera, Cuetos & Ribacoba, 2012). Por otro lado, en el mismo estudio al realizar la comparación con los controles, los pacientes en *off* produjeron significativamente menos palabras en ambos tipos de FV, además, produjeron verbos de frecuencia más alta que los controles, lo que sugiere que la DA afecta el funcionamiento normal dentro de la red léxico-semántica de los verbos.

Se ha reportado que el volumen de la sustancia gris de las áreas temporal, frontal y cerebelar correlaciona con las puntuaciones de FV semántica (Pereira et al., 2009). En contraste, no se encontraron tales correlaciones con respecto a la FV fonológica o las funciones cognitivas generales. Dichos resultados sugieren que el deterioro de la FV semántica estaría reflejando cambios estructurales de la sustancia gris en las regiones involucradas en el lenguaje y la red semántica.

Por otro lado, también se ha observado que pacientes con EP y DCL presentan dificultades para proporcionar definiciones a conceptos concretos y abstractos, y que el brindarles apoyo externo no ayuda a mejorar significativamente su ejecución (Portin, Laatu, Revonsuo & Rinne, 2000).

Bocanegra et al. (2015) reportaron diferentes dominios lingüísticos y semánticos significativamente alterados en la EP incluso en ausencia de DCL, es decir, que constituyen alteraciones que podrían estar presentándose desde etapas tempranas de la enfermedad, tal es el caso de los verbos de acción y semántica de acción. Por otra parte, observaron también déficits en la sintaxis y en la semántica de objetos, sin embargo, concluyeron que éstos son secundarios a la disfunción ejecutiva que presentan los pacientes.

Finalmente, concluyeron que es posible que los distintos dominios del lenguaje estén relacionados diferencialmente con la red de NB-corteza. Asimismo, también se ha postulado que las fallas reportadas en el procesamiento léxico-semántico

podrían estar relacionadas con la alteración en la transmisión dopaminérgica presente en la EP (Grossman et al., 2002; Watters & Patel, 2002).

En otro estudio en pacientes con EP y DCL se encontraron habilidades de denominación visual normales, es decir, presentaron una adecuada activación de la etiqueta léxica de objetos, mientras se encontraron dificultades en una tarea en la que debían emitir juicios semánticos, por lo que los autores concluyeron que la disfunción en la EP se relacionaría más con aspectos ejecutivos del procesamiento semántico como la recuperación, el monitoreo y la manipulación de la información, que con alteraciones en el almacenamiento de la misma (Guidi et al., 2015). Es posible que tales dificultades se asocien con una disfunción ejecutiva, específicamente en la habilidad para adaptar el comportamiento a las demandas actuales y destacar la información relevante para la tarea ante la interferencia o la competencia (Dreher & Berman, 2002 citado en Guidi et al., 2015).

Otro estudio, señaló que los pacientes con EP presentaron mayores alteraciones para el procesamiento de verbos de acción que para verbos abstractos, es decir, podría tratarse de alteraciones selectivas en el procesamiento de los verbos relacionados con la acción (Fernandino et al., 2013).

### **3.5 Priming semántico en Enfermedad de Parkinson**

Además de los hallazgos observados en la MS, se ha propuesto que “la DA y el estriado tienen una influencia sustancial en la integridad y velocidad de procesamiento de la información” (Angwin, Chenery, Copland, Murdoch & Silburn, 2005, p. 2), así como una influencia neuromoduladora de la DA sobre la activación semántica (por ejemplo Angwin et al., 2004; Angwin et al., 2009; Copland, Chenery, Murdoch, Arnott y Silburn, 2003; Kischka et al., 1996), esto es, modulando la proporción señal-ruido, al minimizar las señales débiles (ruido) al mismo tiempo que se amplifican las señales más fuertes (Servan-Schreiber, Printz & Cohen, 1990), haciendo que se integre la información relevante y se descarte la irrelevante (Cepeda & Levine 1998 citado en Angwin et al., 2005).

Por lo tanto, debido a la depleción dopaminérgica en la EP es de esperarse que se presenten alteraciones en la integridad del procesamiento semántico (Angwin et al.,

2005) como un retraso en la propagación de la activación durante tareas de PS automático (Arnott et al., 2001). Al respecto, dichos autores utilizaron tareas de juicio y decisión léxica manipulando las proporciones de pares relacionados y los SOA. Los pacientes con EP presentaron un retraso en el curso de la activación semántica, además, los resultados encontrados, sugieren que los pacientes no fueron capaces de procesar implícitamente el *prime*, lo que impidió que se generaran mecanismos de procesamiento estratégicos.

Por otro lado, Angwin et al. (2009) se propusieron conocer el curso en el tiempo de la activación semántica, compararon el efecto del PS en pacientes con EP en *on* y *off* de levodopa con sujetos controles, utilizando cuatro condiciones de *prime* (relación directa, relación indirecta, relación neutra y no relacionados), así como diferentes SOAs. De este modo, se encontró que en *on* la activación semántica se presentó tardíamente en los pacientes en comparación con el grupo control, tanto para los blancos directamente relacionados como para los indirectamente relacionados. Además, en *off* no se presentó PS bajo ninguna de las condiciones experimentales, por lo que, los autores concluyeron que sus resultados apoyan el supuesto de la influencia moduladora de la DA sobre la activación semántica, pero además, sugieren que esto podría variar dependiendo de la magnitud de dicha depleción, haciendo que inicialmente se provoque un enlentecimiento en el curso de la activación y decaimiento semánticos, mientras conforme aumenta la depleción, ocurre un desenfoque o debilidad de la activación de los *prime*, provocando de manera subsecuente una disrupción en la activación.

De forma similar, Arnott et al. (2011) exploraron los mecanismos automáticos y controlados en *on* y *off* de levodopa, y observaron que posiblemente la activación semántica controlada sea más sensible a la disrupción, ya que se encontró alterada incluso en *on*, por lo que es posible que aún una depleción leve sea suficiente para impedir que se formen expectativas. Por otra parte, en *on* la activación semántica automática fue distinguible, mientras que en *off* no lo fue; demostrando así que la disminución en la DA puede ocasionar alteraciones tanto en la activación semántica automática como controlada.

Por otro lado, se ha reportado que al utilizar dos palabras *primes* relacionadas mediante un paradigma múltiple de PS puede presentarse un efecto de “adición de la activación semántica automática”, es decir, que se logre una mayor magnitud del efecto de PS (Balota y Paul, 1996 citado en Angwin et al., 2003). Debido a la depleción de DA, Angwin et al. (2003) postularon que los pacientes con EP no presentarían tal efecto de adición. Para ello emplearon un paradigma con cuatro condiciones experimentales distintas (relacionado-relacionado, relacionado-no relacionado, no relacionado-relacionado y no relacionado–no relacionado), y compararon a los pacientes con un grupo control. Los autores encontraron que en ninguno de los grupos se presentó el efecto de adición y además, que el efecto de PS automático se presentó en todas las condiciones en el grupo control, mientras en el grupo de EP se observó en todas las condiciones excepto en relacionado-no relacionado, lo cual reafirma la posible influencia neuromoduladora de la DA.

Como se mencionó antes, esto puede explicarse en términos de una alteración en la proporción señal-ruido del procesamiento de la información, así, en la condición relacionado-no relacionado, la presencia de la palabra no relacionada pudo haber ocasionado un decremento en la fuerza de la señal de la palabra relacionada y por lo tanto, una disminución en la propagación de la activación semántica.

También se ha puesto atención en si el retraso descrito puede presentarse en la activación léxica, especialmente en aquellos pacientes que muestran dificultades en el procesamiento de oraciones no-canónicas. Al respecto, Angwin, Chenery, Copland, Murdoch y Silburn (2007), encontraron que la activación léxica en pacientes con EP, efectivamente presenta un retraso, pero que además, la magnitud de este retraso puede ser variable, ya que conforme aumenta la magnitud de la depleción, parece aumentar el retraso en la activación léxica también. Consecuentemente, las dificultades en la comprensión de dichas oraciones se presentarán sólo en un subgrupo de pacientes, donde el retraso en la activación léxica es suficiente para alterar el procesamiento en línea de oraciones.

En otros aspectos, el procesamiento semántico también puede estudiarse a través de los componentes N400 y P600 de los potenciales relacionados con eventos.

Recientemente se reportaron hallazgos que sugieren que en términos generales, el procesamiento semántico podría estar intacto, sin embargo, presenta un curso de activación más lento de acuerdo con el retraso observado en la latencia del componente N400, lo cual es consistente con el retraso en el curso de la activación léxica-semántica descrito anteriormente (Angwin et al., 2016).

#### **IV. Planteamiento del problema**

Se han descrito alteraciones en tareas que evalúan la MS en pacientes con EP (Bocanegra et al., 2015; Dadgar et al., 2013; Gurd, 2000; Henry & Crawford, 2004; Herrera et al., 2012; Portin et al., 2000), sin embargo, existe controversia acerca de si éstas se asocian con fallas en el almacenamiento del sistema de memoria, o si se trata de una disfunción en los procesos ejecutivos de recuperación, selección y control de la información (Biundo et al., 2016; Galtier et al., 2014; Guidi et al., 2015; Litvan et al., 2011).

Un método comúnmente utilizado para el estudio de la MS es el PS. Los paradigmas (tareas de decisión léxica) basados en modelos del PS hacen posible distinguir dos tipos de mecanismos, los automáticos y los estratégicos o controlados. Los primeros se encuentran mayormente relacionados con la activación automática de las redes semánticas, es decir, con el funcionamiento propio de la MS, mientras los segundos se asocian más a la generación de estrategias e integración de la información, esto es, con las FE involucradas en la recuperación de información semántica (Collins & Loftus, 1975; Neely & Keefe, 1989). Además, se ha postulado que alteraciones en el PS automático dan fuerte evidencia de una pérdida del conocimiento conceptual, lo que no ocurre con un PS controlado anormal (Ober & Shenaut, 2006).

Los estudios de alteraciones en el PS en pacientes con EP no dejan claro si la afectación es en ambos tipos de mecanismos o sólo en uno de ellos (Angwin et al., 2003; 2007; 2009; 2016; Arnott et al., 2001; 2011).

Por lo anterior llevar a cabo una evaluación neuropsicológica de la MS y las FE asociadas a ésta, junto con un paradigma de PS en la EP, haría posible obtener información sobre el procesamiento semántico cuando ocurre tanto de forma explícita (pruebas neuropsicológicas) como implícita (PS: tareas de decisión léxica). Asimismo, conocer si existe una correlación entre ambos tipos de mediciones permitiría hacer inferencias sobre si las deficiencias reportadas en la MS de pacientes con EP, son debidas a una alteración en la red semántica o están más asociadas a las FE que intervienen en el procesamiento semántico.

## **V. Justificación**

La MS desempeña un papel crucial en la cognición, ya que permite formar el conocimiento sobre el mundo, además de que guarda una estrecha relación con la comprensión y producción del lenguaje, por ello, resulta de gran relevancia estudiar sus alteraciones en la EP, considerada la segunda patología neurodegenerativa más frecuente (Erkkinen et al., 2017; Weintraub et al., 2008).

Existe controversia acerca de si las posibles alteraciones en la MS en pacientes con EP están asociadas al funcionamiento propio de la MS o si se encuentran más relacionadas a las FE que intervienen en el procesamiento semántico, así como en cuál o cuáles de los mecanismos del PS presentan alteraciones.

Por lo tanto, realizar un estudio donde se obtengan medidas del acceso y recuperación de información semántica cuando ocurre de forma explícita (pruebas neuropsicológicas) así como implícita (tareas de decisión léxica), permitiría tener un panorama más amplio del procesamiento semántico en la EP. Para ello, se explorará una correlación entre los hallazgos encontrados en las pruebas neuropsicológicas y el paradigma de PS, obteniendo de este modo información que apoye una u otra causa de las deficiencias.

Por otro lado, los pacientes de este estudio están en etapas iniciales de la enfermedad (estadios <3 de la escala de Hoehn y Yahr), lo que además de permitir contar con un grupo más homogéneo respecto a algunos reportados en la literatura, permitirá tener mayor control sobre variables como son una adecuada respuesta al tratamiento farmacológico así como la ausencia de demencia, que suele presentarse en estadios más avanzados de la enfermedad y que de presentarse, conlleva un cuadro neuropsicológico más complejo de estudiar.

Finalmente, de confirmarse la presencia de alteraciones de la MS desde etapas iniciales de la enfermedad, señalaría la importancia de implementar en el futuro intervenciones tempranas dirigidas al tratamiento de tales dificultades.

## **VI. Objetivos**

### **6.1 Objetivo general**

Evaluar el acceso y recuperación en el procesamiento semántico explícito (mediante pruebas neuropsicológicas) e implícito (mediante tareas de decisión léxica) en pacientes con EP en etapas iniciales de la enfermedad.

### **6.2 Objetivos específicos**

Evaluar la MS mediante pruebas neuropsicológicas en pacientes con EP y compararlos con un grupo control.

Evaluar las FE que intervienen en el procesamiento semántico mediante pruebas neuropsicológicas en pacientes con EP y compararlos con un grupo control.

Explorar los mecanismos automáticos y controlados del PS mediante tareas de decisión léxica en pacientes con EP y compararlos con un grupo control.

Explorar si existen diferencias en el desempeño en las tareas de decisión léxica entre mecanismos automáticos y mecanismos controlados, en los pacientes con EP.

Explorar si existe correlación entre los resultados de la tarea de PS de mecanismos automáticos y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas de MS.

Explorar si existe correlación entre los resultados de la tarea de PS de mecanismos controlados y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas de FE que intervienen en el procesamiento semántico.

### **6.3 Hipótesis**

1. El grupo de EP tendrá puntuaciones menores en las pruebas neuropsicológicas de MS y FE que el grupo control.



2. El grupo de EP tendrá un menor efecto de *priming* automático y menores puntajes en las pruebas de MS, si las fallas en el procesamiento semántico están relacionadas con alteraciones en la activación de la red semántica.
3. El grupo de EP tendrá un menor efecto de *priming* controlado y menores puntajes en las pruebas de FE, si las fallas en el procesamiento semántico están relacionadas con alteraciones en aspectos atencionales y de estrategias de recuperación de la información.
4. Existirá una correlación positiva entre la puntuación obtenida en la tarea de PS de mecanismos automáticos y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas de MS.
5. Existirá una correlación positiva entre la puntuación obtenida en la tarea de PS de mecanismos controlados y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas de FE.

## **VII. Método**

### **7.1 Variables**

#### **Variables independientes**

1. EP (presencia vs. ausencia de la enfermedad).

#### **Variables dependientes**

1. MS: evaluada mediante la tarea de decisión léxica de mecanismos automáticos (porcentaje de aciertos y tiempo de respuesta promedio) y mediante pruebas neuropsicológicas (puntuaciones normalizadas y análisis cualitativo).
2. FE: evaluadas mediante la tarea de decisión léxica de mecanismos controlados (porcentaje de aciertos y tiempo de respuesta promedio) y

pruebas neuropsicológicas (puntuaciones normalizadas y análisis cualitativo).

## **7.2 Participantes**

Se evaluaron 12 pacientes con EP de un rango de edad de 55 a 75 años, así como 10 participantes sanos con características similares (sexo, edad y escolaridad) que conformaron el grupo control (GC).

### **Grupo de pacientes con EP**

a) Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de EP con puntuación en el Instrumento de evaluación cognoscitiva (CASI, *Cognitive Abilities Screening Instrument*) dentro de rangos normales y con un puntaje en el Inventario de Depresión de Beck (IDB) dentro de rangos de síntomas de depresión normal o leve a moderado (<29 puntos), escolaridad mínima de 6 años (educación primaria completa), que se encuentren en estadios <3 de la escala de Hoehn y Yahr, que estén en tratamiento farmacológico y en fase *on* al momento de ser evaluados, es decir, el momento donde presenten una mejoría clínica de los síntomas tras haber consumido el medicamento (Encarnacion & Hauser, 2008).

b) Criterios de exclusión: presencia de enfermedades crónicas como Diabetes Mellitus Tipo 2 o Hipertensión Arterial Sistémica no controladas, presencia de otra enfermedad neurológica o psiquiátrica, alteraciones visuales o auditivas sin corrección, historial de abuso de sustancias, algún impedimento físico que le impida realizar las pruebas.

### **Grupo Control**

Diez participantes pareados por sexo, edad y escolaridad, sin enfermedad neurológica o psiquiátrica, sin historial de abuso de sustancias, puntuación en el CASI y en el IDB dentro de rangos normales y corrección de alteraciones visuales o auditivas en caso de presentarlas. En caso de presentar enfermedades crónicas como Diabetes Mellitus Tipo 2 o Hipertensión Arterial Sistémica, éstas deben estar controladas.

### **7.3 Instrumentos**

Se eligieron instrumentos representativos de la evaluación de la MS y las FE, que permitieran optimizar el tiempo de evaluación y así evitar la fatiga en los participantes. Además, se eligieron aquellos que contaran con normas para la población mexicana y que permitieran llevar a cabo un análisis cualitativo con base en los objetivos del presente trabajo.

#### **Pruebas de escrutinio**

**1) Instrumento de evaluación cognoscitiva (CASI) (Teng et al., 1994):** Prueba de escrutinio de habilidades cognitivas. Se obtiene una puntuación natural total al sumar la puntuación de todos los reactivos y se cuenta con un punto de corte de acuerdo con la edad y/o escolaridad de cada participante. Se utilizó el punto de corte de 79/80 puntos para personas con 6 años de escolaridad en adelante (Lin et al., 2002).

**2) Inventario de Depresión de Beck (IDB), estandarización mexicana (Jurado et al., 1998):** Cuestionario de auto-reporte para la exploración de síntomas depresivos. Se obtiene una puntuación natural total al sumar la puntuación de todos los reactivos (0-63 puntos). Se cuenta con puntos de corte para clasificar la intensidad/severidad de la sintomatología depresiva (0-9 puntos: no depresión, 10-18 puntos: depresión leve, 19-29 puntos: depresión moderada,  $\geq 30$ : depresión grave). Se incluyeron pacientes con puntuaciones dentro de rangos de no depresión o depresión leve a moderada (<29 puntos).

#### **Pruebas de MS**

**1) Fluidez verbal semántica (animales, frutas y verbos) (Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012):** Se solicita al participante que diga todos los nombres posibles de cada categoría y se registran todas las palabras dichas (se concede un minuto por cada categoría). Se otorga un punto por cada palabra nombrada correctamente de acuerdo con la categoría solicitada, se registra el tiempo de latencia y las palabras dichas en cada fracción de 15 segundos, con el objetivo de realizar un análisis cualitativo de la organización semántica de las palabras.

También se registra la cantidad de perseveraciones e intrusiones presentadas por categoría.

**2) Test de denominación de Boston, formato estándar (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 2005) y datos normativos para población latinoamericana de habla hispana (Olabarrieta-Landa et al., 2015):** Evaluación de la denominación mediante estímulos visuales. Se presenta una serie de láminas y se solicita al participante que diga el nombre de cada estímulo presentado; en caso de error o dificultades pueden otorgarse de forma progresiva claves semánticas, claves fonémicas o elección múltiple según cada caso. Se obtienen puntuaciones totales del número de respuestas correctas sin ayudas, el número de claves dadas, así como el número de respuestas correctas logradas mediante claves o elección múltiple. La puntuación total de respuestas correctas es convertida a percentiles.

### **Pruebas de FE**

**1) Subprueba de Retención de dígitos en regresión de Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solís et al., 2012):** Evaluación de la capacidad de memoria de trabajo verbal. Se nombra una serie de dígitos y el participante debe repetirlos en orden inverso. La cantidad de dígitos va en aumento según el desempeño del participante y la puntuación obtenida será la cantidad máxima de dígitos que pudo invertir de forma correcta; dicha puntuación es convertida a puntuación normalizada de acuerdo con la edad y escolaridad. Como parte del análisis cualitativo, los resultados de esta subprueba permitieron determinar si una capacidad reducida de memoria de trabajo pudo ejercer un impacto en el mantenimiento, manipulación y recuperación de la información semántica.

**2) Subprueba de Señalamiento autodirigido de la Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas (BANFE-2) (Flores, Ostrosky & Lozano, 2014):** Evaluación de la memoria de trabajo visoespacial en una tarea auto-dirigida. Se presenta una lámina con 25 figuras y se indica al participante que debe ir señalando de una en una las figuras tratando de no omitir ni repetir ninguna, siguiendo la regla de que al señalar una figura la siguiente que señale no puede ser una figura contigua (abajo, arriba, a los lados o en diagonal).

Se registra el orden en que señala las figuras, tomando en cuenta las figuras señaladas más de una vez (perseveraciones), así como el tiempo de ejecución.

Se obtiene una puntuación total de aciertos (figuras señaladas correctamente), de perseveraciones y omisiones, que son convertidas a puntuaciones normalizadas de acuerdo con edad y escolaridad.

De forma cualitativa se observa si utilizó algún tipo de estrategia de organización visual para llevar a cabo el señalamiento y si es que esto benefició su ejecución reflejada en el número de aciertos. El uso de estrategias de organización estaría relacionado con el uso de estrategias para llevar a cabo la recuperación de la información semántica.

**3) Test de colores y palabras “Stroop” (Golden, 2010) y datos normativos para población latinoamericana de habla hispana (Rivera et al., 2015):** Evaluación del control inhibitorio, atención selectiva, flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento. La prueba consiste en tres fases: palabra, color y palabra-color; en cada una se presenta una lámina con 100 ítems y se conceden 45 segundos para su ejecución. En la primera fase las palabras escritas (rojo, verde y azul) se encuentran impresas en tinta negra y están ordenadas de forma aleatoria. El participante debe leerlas lo más rápido que sea posible. En la segunda fase los estímulos son conjuntos de letras “X” (XXXX) impresos en tinta azul, verde o roja y el participante debe nombrar el color de cada conjunto de “X” lo más rápido que sea posible. Finalmente, en la tercera fase, se presentan las palabras rojo, verde y azul impresas en tintas rojo, verde y azul de tal modo que el color de la tinta en que está impreso no coincida nunca con el significado de la palabra; la tarea del participante consiste en nombrar el color de la tinta en el que están impresas las palabras, sin tener en cuenta el significado de éstas. Si el participante comete algún error se le notifica diciendo “No” y él debe leer o nombrar nuevamente el ítem de forma correcta.

En todas las fases se registra el número de ítems leídos o nombrados dentro de los 45 segundos concedidos, así como los ítems leídos o nombrados de forma incorrecta y las autocorrecciones inmediatas. Además de la puntuación total de cada fase se obtiene la puntuación de “interferencia” mediante la aplicación de una

fórmula estandarizada. Todas las puntuaciones totales son convertidas a percentiles de acuerdo con la edad y escolaridad.

Ya que el control inhibitorio estaría relacionado con el control y recuperación de la información, tener una medida de éste podría aportar información acerca de si fallas de tipo ejecutivo podrían haber influido sobre la recuperación de la información de la MS.

### **Pruebas de ME**

**1) Subprueba de Curva de Memoria espontánea de Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solís et al., 2012):** Evaluación del proceso de codificación de información verbal. Se nombra una lista de 12 palabras y el participante debe repetir la mayor cantidad posible de éstas. Se realizan tres ensayos y en cada uno de ellos deben registrarse las palabras y el orden en que las nombra. Se obtiene un promedio de la cantidad de palabras aprendidas en los tres ensayos, dicha puntuación es convertida a puntuación normalizada de acuerdo con la edad y escolaridad. También se obtiene el total de intrusiones y perseveraciones presentadas, el efecto de primacía (recuerdo de las primeras palabras de la lista) o recencia (recuerdo de las últimas palabras de la lista) y cómo fue la curva de aprendizaje al comparar el primer y el último ensayo (descendente, plana o ascendente). Además, es posible obtener una puntuación extra si en el tercer ensayo el participante nombra de forma serial palabras de la misma categoría semántica, lo que de forma cualitativa permite conocer si utilizó una estrategia de tipo semántica para el aprendizaje de las palabras. Transcurridos 20 minutos se realiza la evocación de la lista de palabras.

Esta prueba se utilizó con el objetivo de descartar la presencia de alteraciones en la ME que pudieran ejercer un impacto en la recuperación de la información semántica.

**2) Subprueba de Evocación de memoria verbal de Neuropsi Atención y Memoria (Ostrosky-Solís et al., 2012):** Evaluación del proceso de evocación de información verbal de la lista de palabras aprendida anteriormente. a) Memoria verbal espontánea: se solicita al participante que mencione todas las palabras que

recuerde de la lista, deben registrarse las palabras dichas y el orden en que las nombra. b) Memoria verbal por claves: se pregunta al participante qué palabras de la lista pertenecían a cada categoría semántica (frutas, partes del cuerpo, animales) independientemente de que haya nombrado todas en la evocación espontánea.

Tanto en la evocación espontánea como por claves, se obtiene la puntuación total según la cantidad de palabras nombradas correctamente, así como la cantidad de intrusiones y perseveraciones. La puntuación total es convertida a puntuación normalizada de acuerdo con la edad y escolaridad.

c) Memoria verbal por reconocimiento: se da lectura a una lista de palabras de mayor extensión donde se encuentran las palabras de la lista original mezcladas con palabras nuevas y se solicita al participante que diga si cada palabra pertenecía o no a la lista de palabras aprendida. Se obtienen puntuaciones de la cantidad de aciertos y falsos positivos (aquellas respuestas que el participante da como afirmativas a palabras que no pertenecen a la lista original). La puntuación total se obtiene restando el número de falsos positivos del número de aciertos, dicha puntuación es convertida a puntuación normalizada de acuerdo con la edad y escolaridad.

De forma cualitativa esta subprueba permite conocer si la evocación se favorece al proporcionar algún tipo de ayuda (clave semántica o por reconocimiento) y al igual que la codificación de esta lista, permite descartar la presencia de alteraciones en la ME que pudieran incidir sobre la recuperación de la información de la MS.

### **3) Test de la Figura compleja de Rey-Osterreith (Ostrosky-Solís et al., 2012):**

Evaluación del proceso de codificación visoespacial. Se presenta una lámina con la figura compleja y se solicita al participante que en una hoja en blanco la copie lo más parecido posible. Se registra el tiempo de ejecución, así como el orden en que copia los elementos con el objetivo de conocer si ésta se lleva a cabo de forma organizada o no. Se puntúan 18 elementos de acuerdo con el tamaño, forma y ubicación, obteniendo una puntuación total (0-36) que es convertida a puntuación normalizada de acuerdo con la edad y escolaridad.

Transcurridos 3 minutos se solicita al participante que dibuje la figura de memoria y se lleva a cabo nuevamente el registro del tiempo de ejecución y del orden en que dibuja los elementos.

Esta prueba también se utilizó para descartar la presencia de alteraciones en la ME que pudieran incidir sobre la recuperación de la información de la MS.

### **Paradigma de PS**

**1) Tareas de decisión léxica:** Exploración de los mecanismos automáticos y controlados del PS mediante dos tareas computarizadas de decisión léxica y ejecutadas mediante el programa *Stim2*. Las tareas se obtuvieron del estudio realizado por Jaimes (2015), donde se encuentran las características de la tarea en detalle.

En las tareas se presentaron los siguientes estímulos siempre en la misma secuencia (véase Figura 6): 1) punto de fijación que indicaba el inicio de la tarea (500 ms), 2) pantalla de fondo negro (500 ms), 3) *prime* (200 ms), 4) pantalla de fondo negro (intervalo inter-estímulo de duración de 50 ms en el PS automático y de 500 ms en el PS controlado), 5) blanco (500 ms), 6) pantalla de fondo negro (1000 ms, tiempo para dar la respuesta) después el participante podía parpadear y mover los ojos antes de que comenzara el siguiente ensayo.

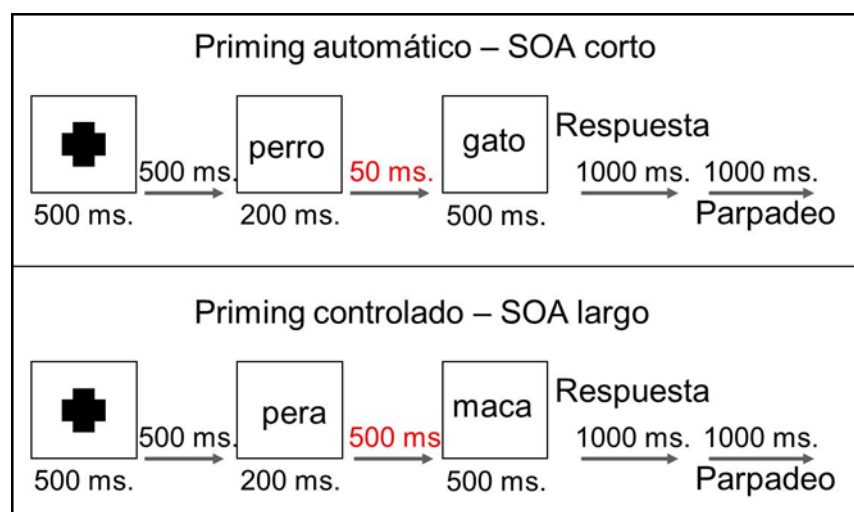


Fig. 6. Ejemplo de presentación de los estímulos en el paradigma de PS. En la parte superior se muestra el de mecanismos automáticos y en la inferior el de mecanismos controlados.



El estímulo *prime* siempre fue una palabra en letras minúsculas, mientras que el estímulo blanco podía ser una palabra o pseudopalabra presentada en letras mayúsculas. La tarea del participante consistió en dar lectura en silencio a ambas palabras y sólo ante el estímulo blanco identificar si se trataba de una palabra o una pseudopalabra presionando un botón diferente para cada opción de respuesta en una botonera (véase Figura 7). Los estímulos blanco podían o no estar relacionados semánticamente con el estímulo *prime*.

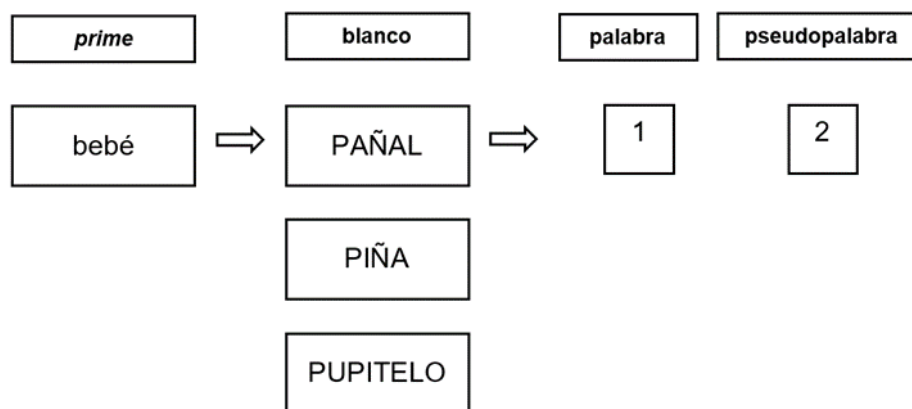


Fig.7. Ejemplo de presentación de los estímulos y opciones de respuesta en la tarea de decisión léxica.

Antes de comenzar la tarea, se proporcionaron las instrucciones al participante y se le concedió un ensayo de prueba para que pudiera familiarizarse con la tarea y resolver las dudas que surgieran. El ensayo podía realizarse las veces que el participante deseara hasta que estuviera familiarizado y no le quedarán dudas sobre lo que debía hacer.

Para disociar entre los mecanismos automáticos y controlados se manipularon los SOAs (véase Figura 6), la proporción de pares relacionados semánticamente y la proporción de pseudopalabras.

Se obtuvo el porcentaje total de aciertos por cada tarea y el tiempo de respuesta promedio. Además, se obtuvo una puntuación del “efecto *priming*” al realizar la resta del porcentaje de aciertos de los estímulos relacionados menos el de los no relacionados, y al restar el tiempo de respuesta promedio de los estímulos no relacionados menos el de los relacionados, para así obtener un valor de la magnitud

de la diferencia entre estímulos relacionados y no relacionados, tanto para los aciertos como para el tiempo de respuesta.

**13) Tarea motora “tap”:** tarea computarizada incluida en la programación del *Stim2*, que se empleó para la medición de la velocidad de respuesta motora. Consiste en presionar un botón lo más rápido posible dentro de un tiempo establecido, utilizando primero el dedo índice de la mano izquierda y después el de la derecha.

Debido a la bradicinesia que se presenta en los pacientes con EP, esta medición se utilizó con la finalidad de controlar que no hubiera influencia de este síntoma sobre la latencia de respuesta en las tareas de decisión léxica.

#### **7.4 Tipo y diseño de estudio**

Se trató de un diseño no experimental, transversal correlacional, con muestreo no probabilístico por conveniencia y corte cuantitativo.

La muestra la conformaron pacientes del Departamento de Neuropsicología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) “Manuel Velasco Suárez”, así como personas que de forma voluntaria accedieron a participar como GC.

#### **7.5 Procedimiento**

El protocolo de investigación del presente estudio cuenta con la aprobación y registro ante el Comité ético y Comité de investigación del INNN con número de registro 114/4.

Para la realización del estudio (véase Figura 8), se llevó a cabo la revisión de expedientes clínicos y la selección de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Posteriormente, se les invitó a participar en el protocolo de investigación y aquellos que accedieron fueron citados en el INNN, dándoles especificaciones de cómo debían acudir a su cita, poniendo especial énfasis en presentarse con el máximo efecto de su tratamiento farmacológico (*on*).

Una vez firmado el consentimiento informado, se comenzó la evaluación, para ello, se llevaron a cabo sesiones individuales de aproximadamente 3 horas para la aplicación de las pruebas neuropsicológicas y el paradigma de PS, concediendo un descanso intermedio.

La aplicación de los instrumentos se llevó a cabo en un espacio con condiciones apropiadas de iluminación, sin ruido u otros distractores para la evaluación.

Al contar con los datos sociodemográficos de los pacientes se hizo la búsqueda e invitación de voluntarios que quisieran participar como GC.

Al completar la recolección de datos se realizó la calificación de las pruebas neuropsicológicas, la conversión a puntuaciones normalizadas o percentiles, según correspondiera, así como la obtención de los datos conductuales (porcentaje de aciertos, tiempo de respuesta promedio y efecto *priming*) de la tarea de PS.

Se elaboró una base de datos con los datos sociodemográficos, clínicos y las mediciones obtenidas para llevar a cabo los análisis estadísticos que se describen a continuación.

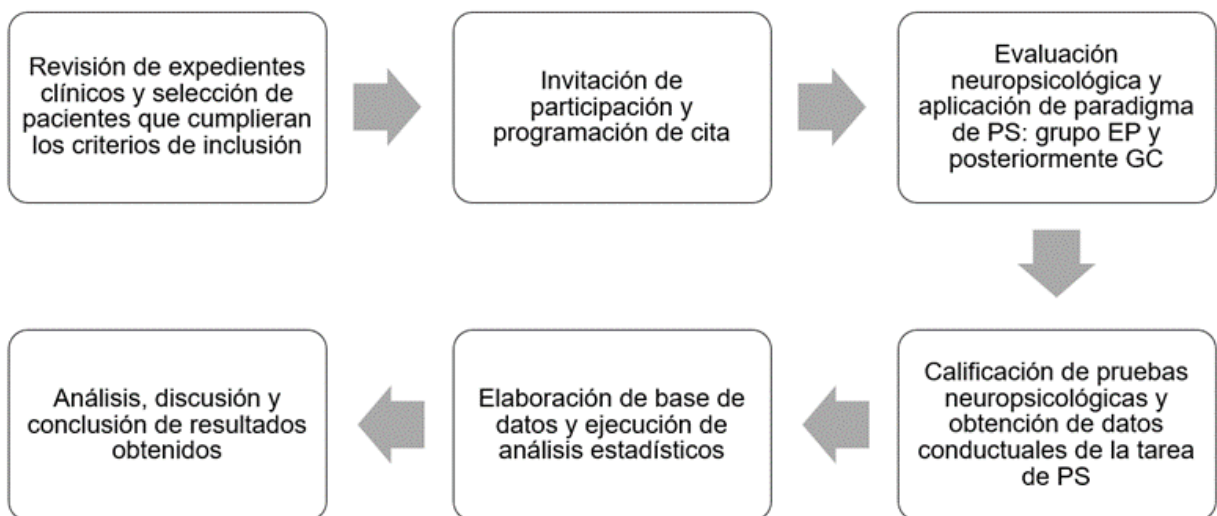


Fig. 8. Resumen del procedimiento realizado.

## 7.6 Análisis estadístico

Los análisis fueron realizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 18. En la Tabla 4 se muestra el resumen de las variables de estudio así como de las pruebas estadísticas utilizadas para el tratamiento de los datos.

Tabla 4. Resumen de los análisis estadísticos.

Variables	Prueba estadística
<p><b>Datos sociodemográficos y clínicos</b> Media, D.E. y frecuencia: edad, escolaridad, sexo, estadio en la Escala de Hoehn y Yahr, años de duración de la enfermedad, lado de inicio de los síntomas motores.</p>	<p>U de Mann-Whitney</p> <p>Tamaño del efecto: d de Cohen</p>
<p><b>Pruebas de escrutinio</b> Media y D.E.: CASI e IDB.</p>	
<p><b>Pruebas neuropsicológicas de ME</b> Media y D.E.: Curva de Memoria espontánea, Evocación de memoria verbal, Figura compleja de Rey-Osterreith.</p>	
<p><b>Pruebas neuropsicológicas de MS</b> Media y D.E.: Fluidez verbal semántica (animales, frutas y verbos), Test de denominación de Boston.</p>	
<p><b>Pruebas neuropsicológicas de FE</b> Media y D.E.: Retención de dígitos en regresión, Señalamiento autodirigido, Stroop.</p>	
<p><b>Tareas de decisión léxica</b> Media y D.E.: Porcentaje de aciertos y tiempo de respuesta promedio.</p>	<p>Análisis de Varianza de Medidas Repetidas.</p> <p><b>Factores: 2x2x2</b></p> <p>PS: automático vs. controlado</p> <p>Blanco: relacionado vs. no relacionado</p> <p>Grupo: EP vs. GC</p> <p>Tamaño del efecto: eta cuadrada parcial (<math>\eta^2_p</math>)</p>
<p><b>Correlaciones entre pruebas neuropsicológicas y PS en el grupo EP</b> Media y D.E.: Puntuaciones crudas en pruebas neuropsicológicas y Efecto <i>priming</i>, Tiempo de respuesta promedio, Porcentaje de aciertos.</p>	<p>Coeficiente de correlación de Spearman</p>

## VIII. Resultados

### 8.1 Datos sociodemográficos y clínicos

La muestra estuvo conformada por 12 pacientes con EP y 10 controles (véase Tabla 5), todos hombres y con preferencia manual diestra. La puntuación obtenida por ambos grupos en el CASI e IDB se encontró dentro de los rangos normales.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a edad, años de escolaridad, puntuación obtenida en el CASI, IDB ni tarea de velocidad motora (*tap*).

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, puede observarse que se encontraron en un estadio de Hoehn y Yahr máximo de 2.5 puntos, el promedio de años de duración de la enfermedad fue de seis y hubo una predominancia de pacientes cuya sintomatología motora se inició del lado izquierdo.

Tabla 5. Media, D.E. y comparación entre grupos de datos sociodemográficos y clínicos.

	EP (n= 12)		GC (n= 10)		p
	Media	D.E.	Media	D.E.	
<b>Edad</b>	62.3	(7.2)	60.8	(6.3)	0.82
<b>Años de escolaridad</b>	12.7	(5.2)	11.6	(4.5)	0.57
<b>Puntuación CASI</b>	89.9	(4.7)	90.2	(4.9)	0.84
<b>Puntuación IDB</b>	8.8	(6.8)	7.3	(5.2)	0.72
<b>Tarea motora mano derecha</b>	4.7	(1)	5.4	(0.9)	0.13
<b>Tarea motora mano izquierda</b>	3.8	(1)	4.5	(0.7)	0.10
<b>Estadio en la Escala de Hoehn y Yahr</b>	1.8 Rango: 1.0 – 2.5	(0.5)	-	-	-
<b>Años de duración de la enfermedad</b>	6	(3.5)	-	-	-
<b>Lado de inicio de síntomas motores (Derecho/Izquierdo)</b>	3 / 9		-	-	-

## 8.2 Pruebas neuropsicológicas de MS

En la Tabla 6 se muestran las puntuaciones obtenidas por ambos grupos en la prueba de FV por cada categoría semántica (animales, frutas y verbos), así como la cantidad de palabras dichas en cada fracción de 15 segundos para cada categoría. Así mismo, puede observarse que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el total de palabras dichas en ninguna categoría. Sin embargo, al analizar la cantidad de palabras por fracciones de tiempo, se encontró diferencia en los primeros 15 segundos para la categoría de animales ( $p=0.007$ ), con una mayor cantidad de palabras dicha por los pacientes que los controles.

También se muestra la cantidad de respuestas correctas en el Test de Denominación de Boston (TDB), donde el promedio fue mayor en el GC que en el de EP, aunque no fue estadísticamente significativo (véase Tabla 6).

Tabla 6. Media, D.E. y comparación entre grupos de puntuaciones obtenidas en las pruebas de MS.

	EP (n= 12)		GC (n= 10)		p
	Media	D.E.	Media	D.E.	
<b>FV Animales Total de Palabras</b>	19.1	(2.2)	18.2	(5.8)	0.12
<b>FV Frutas Total de Palabras</b>	13.4	(2.3)	13.8	(2.6)	0.71
<b>FV Verbos Total de Palabras</b>	13.4	(5.8)	13.3	(3.8)	0.57
<b>FV Animales 0-15 seg.</b>	8.5	(1.7)	6.3	(1.8)	<b>0.007</b>
<b>FV Frutas 0-15 seg.</b>	7.1	(1.8)	6.4	(1.1)	0.52
<b>FV Verbos 0-15 seg.</b>	5.3	(2.2)	5	(1.3)	0.84
<b>FV Animales 46-60 seg.</b>	2.2	(1.2)	3.2	(2.6)	0.47
<b>FV Frutas 46-60 seg.</b>	1.3	(1.3)	1.1	(1.2)	0.65
<b>FV Verbos 46-60 seg.</b>	2.3	(1.8)	2.4	(1.8)	0.97
<b>TDB Respuestas correctas</b>	52.5	(3.4)	54.1	(2.8)	0.34

### 8.3 Pruebas neuropsicológicas de ME

En la Tabla 7 se muestran las puntuaciones obtenidas por ambos grupos en las pruebas de ME, donde puede observarse que no se encontraron diferencias ni en la codificación ni en la evocación del proceso de memoria.

Además, se puede observar una facilitación en la evocación de la lista de palabras (memoria verbal) al proporcionarles claves y las palabras para su reconocimiento tanto en los pacientes como en los controles.

Tabla 7. Media, D.E. y comparación entre grupos de puntuaciones obtenidas en las pruebas de ME.

	EP (n= 12)		GC (n= 10)		p
	Media	D.E.	Media	D.E.	
<b>Curva de memoria espontánea (codificación)</b>	6.4	(1.4)	6.2	(0.6)	0.42
<b>Memoria verbal espontánea (evocación)</b>	5.9	(1.8)	4.7	(1.4)	0.11
<b>Memoria verbal por claves</b>	6	(1.7)	5.9	(1.4)	0.87
<b>Memoria verbal por reconocimiento</b>	8.1	(2.5)	6.9	(2.8)	0.40
<b>Copia de figura de Rey-Osterreith</b>	30.3	(5.4)	30.2	(3.1)	0.51
<b>Evocación de figura de Rey-Osterreith</b>	18.9	(5.6)	15.5	(4.7)	0.14

### 8.4 Pruebas neuropsicológicas de FE

En la Tabla 8 se muestran las puntuaciones obtenidas por ambos grupos en las pruebas de FE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las pruebas de Retención de dígitos en regresión y Stroop, mientras en la prueba de Señalamiento autodirigido, hubo diferencias significativas ( $p=0.04$ ) en la cantidad de perseveraciones, ya que el GC presentó una mayor cantidad de perseveraciones que los pacientes.

Además, el GC tuvo una mayor cantidad de aciertos en esta misma prueba y hubo una tendencia a que esto fuera significativo ( $p=0.068$ ) y con un tamaño del efecto grande ( $d= 0.85$ )\*.

De igual manera, en la cantidad de omisiones hubo una tendencia significativa ( $p=0.053$ ), a que los pacientes presentaran mayor cantidad de omisiones en esta prueba. Los valores de esta diferencia también presentaron un tamaño del efecto grande ( $d= 0.79$ )\*.

Tabla 8. Media, D.E. y comparación entre grupos de puntuaciones obtenidas en las pruebas de FE.

	EP (n= 12)		GC (n= 10)		p
	Media	D.E.	Media	D.E.	
<b>Retención de dígitos en regresión</b>	3.8	(0.1)	3.6	(0.8)	0.53
<b>Señalamiento autodirigido tiempo</b>	100.5	(69.1)	103.5	(52.8)	0.74
<b>Señalamiento autodirigido aciertos</b>	18.5	(3.5)	21.1	(2.5)	0.068
<b>Señalamiento autodirigido perseveraciones</b>	5.8	(7.3)	12.9	(8.6)	<b>0.04</b>
<b>Señalamiento autodirigido omisiones</b>	4.9	(3.1)	2.6	(2.7)	0.053
<b>Stroop palabra</b>	88.5	(17.4)	83.1	(7.7)	0.41
<b>Stroop color</b>	61.9	(9.5)	58.8	(10.7)	0.45
<b>Stroop palabra-color</b>	36.2	(9.9)	34.4	(8.8)	0.69
<b>Stroop interferencia</b>	-0.02	(7.5)	0.32	(8.9)	0.95

\*Valores referenciales para el tamaño del efecto  $d= .20$  (pequeño),  $d=.50$  (mediano),  $d=.80$  (grande).

### 8.5 Paradigma de PS

A continuación se muestra el resumen de los resultados del Análisis de Varianza de Medidas Repetidas, así como el tamaño del efecto ( $\eta^2_{parcial}$ ) de los puntajes obtenidos en el paradigma de PS (tarea de decisión léxica) de ambos grupos (véase Tabla 9).

Se muestran los efectos principales, con diferencias significativas para el porcentaje de aciertos y para el tiempo de respuesta entre los estímulos semánticamente relacionados y los no-relacionados, es decir, se comprobó el efecto *priming*.

Así mismo, se observa una diferencia significativa entre el PS automático (PSA) y el PS controlado (PSC), tanto en los aciertos como en el tiempo.



No obstante, no se encontraron interacciones entre el tipo de estímulo (relacionado-no relacionado), tipo de PS (automático-controlado) y grupo (EP-GC).

Sin embargo, se observó una tendencia ( $p= 0.068$ ) en el efecto inter-sujetos de grupo para los aciertos, con un tamaño del efecto grande ( $\eta^2_p=0.156$ )\*, es decir, hubo tendencia a que el GC presentara mayor cantidad de aciertos que el grupo EP en las tareas de PS.

Tabla 9. ANOVA de Medidas Repetidas de los resultados del paradigma de PS de ambos grupos.

	<b>F</b>	<b>p</b>	<b><math>\eta^2_{parcial}</math></b>
<b>Porcentaje de aciertos estímulos relacionados-no relacionados</b>	26.81	0.000046	0.573
<b>Promedio de tiempo de respuesta estímulos relacionados-no relacionados</b>	92.02	<0.01	0.821
<b>Porcentaje de aciertos PSA-PSC</b>	9.01	0.007	0.311
<b>Promedio de tiempo de respuesta PSA-PSC</b>	5.43	0.030	0.213
<b>Efecto Inter-sujetos Grupo porcentaje de aciertos</b>	3.71	0.068	0.156
<b>Efecto Inter-sujetos Grupo promedio de tiempo de respuesta</b>	2.8	0.110	0.123

\*Valores referenciales para el tamaño del efecto  $\eta^2_p= .01$  (pequeño),  $\eta^2_p= .06$  (mediano),  $\eta^2_p=.14$  (grande).

### 8.5.1 Tarea de Decisión Léxica: PSA

En la Tabla 10 se muestra el porcentaje de aciertos, el promedio de tiempo de respuesta y el efecto *priming* del paradigma de PSA para ambos grupos.

La puntuación del “efecto *priming*” se obtuvo al realizar la resta del porcentaje de aciertos de los estímulos relacionados menos el de los no relacionados, y al restar el tiempo de respuesta promedio de los estímulos no relacionados menos el de los relacionados, para así obtener un valor de la magnitud de la diferencia entre

estímulos relacionados y no relacionados, tanto para los aciertos como para el tiempo de respuesta.

Como puede observarse, el GC obtuvo mayor porcentaje de aciertos que los pacientes, así como un menor promedio de tiempo de respuesta, es decir, los pacientes emplearon más tiempo para responder.

Los pacientes también presentaron un menor efecto de *priming*, tanto en los aciertos como en el tiempo de respuesta comparados con el GC.

Tabla 10. Media y D.E. de las puntuaciones obtenidas en la tarea de decisión léxica de PSA de ambos grupos.

	EP (n= 12)		GC (n= 10)	
	Media	D.E.	Media	D.E.
<b>Porcentaje de aciertos</b>	91.8	(9)	96.7	(3.4)
<b>Efecto <i>priming</i> aciertos</b>	5.5	(7.5)	5.8	(3.2)
<b>Promedio de tiempo de respuesta</b>	614.4	(68.6)	569.9	(56.3)
<b>Efecto <i>priming</i> tiempo</b>	36	(13.6)	40.4	(18.2)

### 8.5.2 Tarea de Decisión Léxica: PSC

A continuación se presenta también el porcentaje de aciertos, el promedio de tiempo de respuesta y el efecto *priming* del paradigma de PSC para ambos grupos.

De igual forma que en el PSA, se observa que los pacientes obtuvieron un menor porcentaje de aciertos y un promedio de tiempo de respuesta mayor que el GC.

Respecto al GC, los pacientes también presentaron un menor efecto de *priming* en el tiempo de respuesta, sin embargo, en el efecto *priming* de aciertos, presentaron un mayor efecto que el GC (véase Tabla 11).

Tabla 11. Media y D.E. de las puntuaciones obtenidas en la tarea de decisión léxica de PSC de ambos grupos.

	EP (n= 12)		GC (n= 10)	
	Media	D.E.	Media	D.E.
<b>Porcentaje de aciertos</b>	89.3	(8.2)	95.1	(3.7)

<b>Efecto <i>priming</i> aciertos</b>	8.5	(10.1)	8.3	(6.6)
<b>Promedio de tiempo de respuesta</b>	631.2	(63.9)	590.3	(54.7)
<b>Efecto <i>priming</i> tiempo</b>	37.8	(30.1)	39.6	(34.2)

### 8.5.3 Tarea de Decisión Léxica: PSA vs. PSC

A continuación se muestra la comparación de los puntajes obtenidos en el PSA y el PSC (véase Tabla 12), de acuerdo con los objetivos del estudio la población de interés es la EP y por tanto, únicamente se realizó esta comparación con los datos de los pacientes. El grupo de pacientes obtuvo un porcentaje de aciertos ligeramente mayor en el PSA que en el PSC, así como un menor tiempo de respuesta en el PSA que en el PSC.

Tabla 12. Media y D.E. de las puntuaciones obtenidas en la tarea de decisión léxica de PSA vs. PSC del grupo EP.

	Porcentaje de Aciertos		Promedio de Tiempo de Respuesta	
	Media	D.E.	Media	D.E.
<b>PSA</b>	91.8	(9)	614.4	(68.6)
<b>PSC</b>	89.3	(8.2)	631.2	(63.9)

### 8.5.4 Tarea de Decisión Léxica: pseudopalabras

En la Tabla 13 se presenta el porcentaje de aciertos y el promedio de tiempo de respuesta para las pseudopalabras para ambos tipos de PS y ambos grupos. Puede observarse que los pacientes obtuvieron un menor porcentaje de aciertos y un promedio de tiempo de respuesta mayor que el GC en ambos tipos de PS. Además en el promedio de tiempo de respuesta de PSA pudo observarse una tendencia de mayor tiempo de respuesta en el grupo de pacientes respecto al GC ( $p= 0.09$ ) con un tamaño del efecto mediano ( $d= 0.71$ )\*.

Tabla 13. Media y D.E. de las puntuaciones obtenidas en la tarea de decisión léxica (pseudopalabras) de ambos grupos.

	EP (n= 12)		GC (n= 10)		<i>p</i>
	Media	D.E.	Media	D.E.	
<b>Porcentaje de Aciertos PSA</b>	72.3	(23.9)	90.4	(9.8)	0.13
<b>Promedio de Tiempo de Respuesta PSA</b>	765	(92.6)	703.5	(80.3)	0.09
<b>Porcentaje de Aciertos PSC</b>	67.3	(25.8)	83.5	(15.3)	0.14
<b>Promedio de Tiempo de Respuesta PSC</b>	752.9	(101.2)	687.4	(88.8)	0.11

\*Valores referenciales para el tamaño del efecto  $d = .20$  (pequeño),  $d = .50$  (mediano),  $d = .80$  (grande).

### 8.6 Correlaciones PS-MS

A continuación se presentan las correlaciones entre las puntuaciones del PS y las pruebas neuropsicológicas de MS que fueron estadísticamente significativas en el grupo de EP (véase Tabla 14).

Tabla 14. Correlaciones entre las puntuaciones de PS y MS del grupo EP.

PS	MS	$r_s$	<i>p</i>
<b>Efecto <i>priming</i> automático (tiempo)</b>	FV animales 0-15 seg.	0.644	0.024
	FV animales, frutas y verbos 0-15 seg.	0.643	0.024
<b>Efecto <i>priming</i> controlado (aciertos)</b>	TDB número de respuestas correctas con clave fonémica	0.608	0.036
<b>Efecto <i>priming</i> controlado (tiempo)</b>	FV animales 46-60 seg.	0.587	0.045
	FV frutas 16-30 seg.	0.587	0.045
	TDB número de respuestas correctas con clave semántica	0.583	0.047
<b>Promedio de Tiempo de Respuesta Pseudopalabras PSC</b>	TDB número de claves fonémicas dadas	0.628	0.029

### 8.7 Correlaciones PS-FE

En la Tabla 15 se presentan las correlaciones entre las puntuaciones del PS y las pruebas neuropsicológicas de FE, que en este caso únicamente fueron con relación a Retención de dígitos en regresión las que fueron estadísticamente significativas en el grupo de EP.

Tabla 15. Correlaciones entre las puntuaciones de PS y FE del grupo EP.

<b>PS</b>	<b>FE</b>	<b><math>r_s</math></b>	<b><math>p</math></b>
<b>Porcentaje de aciertos PSC</b>	Retención de dígitos en regresión total	0.746	0.005
<b>Promedio de Tiempo de Respuesta Pseudopalabras PSA</b>	Retención de dígitos en regresión total	-0.731	0.007
<b>Porcentaje de aciertos Pseudopalabras PSC</b>	Retención de dígitos en regresión total	0.718	0.009
<b>Promedio de Tiempo de Respuesta Pseudopalabras PSC</b>	Retención de dígitos en regresión total	-0.648	0.023

### 8.8 Correlaciones variables clínicas-pruebas neuropsicológicas

Adicionalmente se llevaron a cabo correlaciones entre las variables clínicas de los pacientes y los puntajes en las pruebas neuropsicológicas (véase Tabla 16). Se encontraron correlaciones significativas entre los años de duración de la enfermedad y algunas de las pruebas neuropsicológicas.

Tabla 16. Correlaciones entre variables clínicas y las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas del grupo EP.

	<b>Pruebas neuropsicológicas</b>	<b><math>r_s</math></b>	<b><math>p</math></b>
<b>Años de duración de la enfermedad</b>	FV animales 46-60 seg.	-0.671	0.017
	FV verbos perseveraciones	0.649	0.022
	Señalamiento autodirigido omisiones	0.812	0.001

### 8.9 Análisis de casos

Como muestran los resultados anteriores, los pacientes no presentaron francas alteraciones cognitivas como grupo, sin embargo, al llevar a cabo un análisis

cualitativo de los casos, se identificaron pacientes con deficiencias en una o más de las pruebas utilizadas.

En las pruebas de FE, 2/12 pacientes presentaron puntuaciones normalizadas <7 (alteración leve a moderada) en Retención de dígitos en regresión y 2/12 obtuvieron un percentil= 10 en Stroop interferencia.

En las pruebas de ME, 1/12 presentó puntuaciones normalizadas <7 (alteración leve a moderada) en la prueba de Curva de memoria espontánea (codificación).

En la prueba de memoria verbal espontánea (evocación libre) 1/12 obtuvo una puntuación normalizada <7 (alteración leve a moderada) y 1/12 una puntuación normalizada <4 (alteración severa). En memoria verbal por claves y memoria verbal por reconocimiento 3/12 obtuvieron una puntuación normalizada <7 (alteración leve a moderada).

En la Copia de figura de Rey-Osterreith 5/12 obtuvieron una puntuación normalizada <7 (alteración leve a moderada).

Al hacer el análisis tomando en consideración los dominios cognitivos, 2/12 presentaron dificultades en la evocación (espontánea, por claves y por reconocimiento), 2/12 en el procesamiento visoespacial y 3/12 presentaron dificultades en más de un dominio cognitivo. En resumen, 7/12 pacientes presentaron fallas cognitivas, en uno o más dominios.

Al llevar a cabo un análisis de las variables clínicas de estos pacientes, se observó que 5 de estos 7 pacientes tenían una duración de la enfermedad de más de 6 años, lo que podría explicar su ejecución.

## **IX. Discusión**

En pacientes con EP se han descrito fallas en tareas que evalúan la MS, (Bocanegra et al., 2015; Dadgar et al., 2013; Gurd, 2000; Henry & Crawford, 2004; Herrera et al., 2012; Portin et al., 2000), así como en paradigmas de PS (Angwin et al., 2003, 2007, 2009, 2016; Arnott et al., 2001, 2011), sin embargo, no es clara la naturaleza de estas alteraciones. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el acceso y recuperación en el procesamiento semántico explícito (mediante pruebas neuropsicológicas) e implícito (mediante tareas de decisión léxica) en pacientes con EP, para así tener un panorama más amplio del procesamiento semántico en estos pacientes.

### Pruebas neuropsicológicas

Al comparar las puntuaciones de las pruebas de FV semántica entre el grupo EP y el GC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el total de palabras dichas en ninguna de las categorías semánticas (animales, frutas y verbos), ni en la cantidad de perseveraciones o intrusiones presentadas.

Aunque diversos estudios han reportado diferencias en el total de palabras (Dadgar et al., 2013; Gurd, 2000; Henry & Crawford, 2004), nuestros resultados coinciden con lo reportado por Jaywant, et al. (2014) quienes tampoco encontraron diferencias entre controles y pacientes con EP sin demencia, aunque sólo utilizaron la categoría de animales.

Se ha reportado que variables como el lado de inicio de los síntomas motores, el estadio de la enfermedad, la presencia de depresión, la capacidad cognitiva global, el funcionamiento ejecutivo, la escolaridad y la edad influyen en las medidas de FV (Obeso et al., 2012) y esto podría incidir en que nuestros resultados contrasten con otros estudios que han reportado una menor producción de palabras en FV semántica en EP, pues en ellos no se controló el estadio de Hoehn y Yahr, por lo que pudieron haber incluido a pacientes en etapas más avanzadas de la enfermedad (Dadgar et al., 2013; Gurd, 2000). Otro aspecto a considerar es el idioma empleado, pues en el estudio de Dadgar et al. (2013) el idioma materno de los pacientes era el “farsi” (idioma persa) y los mismos autores señalan que la

inconsistencia de los resultados entre estudios podría deberse a que se ha estudiado la FV en diferentes idiomas y la longitud de las palabras varía en cada uno de ellos.

Sin embargo, al llevar a cabo el análisis de la cantidad de palabras por fracciones de tiempo, sí hubo diferencia en los primeros 15 segundos de la categoría de animales, siendo los pacientes quienes produjeron una mayor cantidad de palabras. Esto podría asociarse con un incremento en la propagación de la activación de redes léxico-semánticas que se ha descrito en la EP (Guidi et al., 2015). Sin embargo, esto no ocurrió en otras categorías semánticas y tampoco influyó en el total de palabras dichas, por lo que debe ser tomado con cautela.

En cuanto al TDB, los pacientes tuvieron un promedio de respuestas correctas menor que el GC, no obstante, esto no fue estadísticamente significativo. Además, todos los pacientes se encontraron dentro del promedio (percentil > 50), es decir, no presentaron fallas en la denominación visual, lo cual ha sido reportado previamente incluso en pacientes con EP y DCL (Guidi et al., 2015).

Por otro lado, Bocanegra et al. (2015) reportaron fallas en una tarea de denominación visual de acciones en pacientes con EP sin DCL, sugiriendo que este tipo de alteración podría presentarse desde una etapa temprana de la enfermedad. No obstante, esta clase de tarea implicaría un procesamiento diferente, pues en una revisión reciente se reporta que las representaciones de los verbos de acción están más asociadas con la experiencia motora, y que la presentación y producción de éstos conduce a una activación en la región premotora y motora suplementaria (Cousins & Grossman, 2017). Por lo tanto, sería necesario implementar la tarea de denominación visual de acciones en esta muestra para replicar o contrastar tales hallazgos.

En el TDB, de forma cualitativa se observó que los pacientes requirieron que se les proporcionaran más claves semánticas, fonémicas y elecciones múltiples que los controles, aunque esto no fue significativo.



Otra característica que pudo observarse en los pacientes fue que el proporcionarles claves semánticas no facilitó considerablemente la recuperación de la información como sí ocurrió cuando se les proporcionaron claves fonémicas, lo que sugiere que podrían presentar dificultades en el acceso y recuperación de la información semántica, es decir, el conocimiento sobre los objetos presentados podría estar preservado pero requieren de cierta ayuda para recuperar la información fonológica del estímulo presentado (Balthazar, Cendes & Damasceno, 2008).

En cuanto a las pruebas de FE, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en retención de dígitos en regresión ni Stroop. Como grupo, los pacientes con EP obtuvieron puntuaciones dentro del promedio, por lo que posiblemente la ejecución en tareas de PS no estaría relacionada directamente con fallas en la memoria de trabajo o del control inhibitorio.

Por otra parte, en la prueba de señalamiento autodirigido, se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la cantidad de perseveraciones, ya que los controles presentaron una mayor cantidad de perseveraciones que los pacientes, esto podría asociarse con fallas sutiles en procesos como la memoria de trabajo y el automonitoreo.

En esta misma prueba, se observó una tendencia significativa a que los controles presentaran mayor cantidad de aciertos y menor cantidad de omisiones a diferencia de los pacientes con EP.

Como se ha explicado, esta prueba se empleó con el fin de conocer si se implementaba algún tipo de estrategia de organización visual para llevar a cabo el señalamiento y si esto beneficiaba la ejecución reflejándose en el número de aciertos. Este mismo uso de estrategias estaría relacionado con las implementadas para la recuperación de la información semántica, es decir, con las FE que intervienen en el procesamiento semántico y por lo tanto, con el PSC.

Estos resultados sugieren que los controles emplearon estrategias de organización más eficientes que les permitieron tener una mayor cantidad de aciertos así como una menor cantidad de omisiones.

De acuerdo con los hallazgos neuropsicológicos descritos tanto de MS como de FE podemos concluir que en la muestra estudiada no hubo francas alteraciones cognitivas. Es posible que esto se deba a que los pacientes se encontraban en etapas iniciales de la enfermedad (estadio de Hoehn y Yahr de máximo 2.5 puntos) pues se ha reportado que el DCL y la demencia se vuelven más frecuentes con la duración y la severidad de la enfermedad (Litvan et al., 2011; Williams-Gray et al., 2009).

Específicamente en relación con la escala de Hoehn y Yahr, Pigott et al. (2015) llevaron a cabo un estudio longitudinal en pacientes con EP y encontraron que un incremento en los estadios de esta escala entre los pacientes fue un predictor de progresión de un estado cognitivo normal a uno de deterioro, aunque al considerar la variable de las habilidades cognitivas globales esto dejó de ser significativo.

En otro estudio con pacientes únicamente en el estadio 1 de Hoehn y Yahr (Stefanova et al., 2015) se reportó la presencia de DCL en el 11% de los pacientes, es decir, en un número relativamente bajo de casos, además, al usar los mismos criterios, se encontró también un deterioro en 0.9% de los controles estudiados. Al realizar una comparación entre pacientes con DCL y los de estado cognitivo normal, se encontró que los de DCL tenían mayor sintomatología depresiva y de ansiedad, sin embargo, los autores señalan que estas variables no explican las diferencias encontradas, mientras que la apatía sí fue identificada como predictor de la ejecución en la tarea de FV empleada.

De igual manera, en grupos de pacientes en estadios 1 y 2 de Hoehn y Yahr Siciliano et al. (2017) encontraron que los pacientes en estadio 1 obtuvieron mejores puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas que los del estadio 2, además, éstos últimos tenían mayor riesgo de presentar alteraciones cognitivas. De acuerdo con estos hallazgos, los autores concluyeron que su estudio demuestra que desde etapas tempranas de la enfermedad es posible observar que la severidad de las alteraciones motoras se encuentra íntimamente relacionada con las alteraciones cognitivas en diversos dominios como la memoria, las FE y las habilidades visoespaciales.

En el presente estudio se encontró una correlación entre el número de años de duración de la enfermedad y una mayor cantidad de perseveraciones en FV de verbos, una mayor cantidad de omisiones en la prueba de señalamiento autodirigido, así como con una menor cantidad de palabras dichas en FV animales en los 46-60 segundos. Por lo que nuestros hallazgos podrían ser explicados en términos de la relación que existe entre el deterioro cognitivo y variables clínicas como la duración y la severidad de la enfermedad, medida a través de escalas como la de Hoehn y Yahr.

Por otro lado, si bien en el grupo de EP no se encontraron alteraciones neuropsicológicas francas, al llevar a cabo un análisis cualitativo se encontró que algunos pacientes presentaron un desempeño por debajo del promedio en las pruebas de retención de dígitos en regresión, stroop interferencia, curva de memoria espontánea (codificación), memoria verbal espontánea (evocación libre), memoria verbal por claves, memoria verbal por reconocimiento y la copia de figura de Rey-Osterreith. Es decir, en dominios cognitivos de memoria, procesamiento visoespacial y funciones ejecutivas (memoria de trabajo y control inhibitorio) como ha sido reportado en la literatura (Demakis, 2007; Galtier et al., 2014; Kudlicka et al., 2011; Litvan et al., 2011). Encontramos pacientes con un único dominio afectado: memoria (evocación espontánea, por claves y por reconocimiento) o procesamiento visoespacial, y otros con fallos en diversos dominios.

En el proceso de memoria, la codificación se caracterizó por un bajo uso de estrategias semánticas de codificación y presencia de perseveraciones, y la evocación espontánea fue de un número menor de elementos que los codificados. Esto concuerda con un déficit en el uso de estrategias de codificación y evocación, es decir, una falla de tipo ejecutiva (Galtier et al., 2014).

Por otra parte, se ha reportado que al proporcionarles claves la evocación de manera general mejora, y que la memoria de reconocimiento se encuentra relativamente conservada (Demakis, 2007; Galtier et al., 2014); sin embargo, esto contrasta con lo encontrado, ya que la evocación no mejoró considerablemente al proporcionarles claves, además, se observó la presencia de intrusiones. Así mismo,

en la fase de reconocimiento, no hubo un adecuado reconocimiento de los elementos presentados en la lista de palabras lo que sugiere una pérdida de la información. También mostraron una alta cantidad de falsos positivos, es decir, hubo una falla para distinguir la información que se dijo de la que no. Así, los hallazgos sugieren que podría tratarse de fallas en el proceso de memoria como tal, pues esto ocurre en pacientes en los que aún tras proporcionarles ayudas externas (claves semánticas o reconocimiento) continuaban mostrando fallas en la ejecución (Galtier et al., 2014).

En cuanto al procesamiento visoespacial, se han reportado fallas en la visopercepción y viso-construcción, así como un trazo tembloroso y distorsión de las figuras al realizar una copia (Cárdenas-Ángulo, Marosi & Villa, 2011; Demakis, 2007). En estos pacientes también se observó distorsión de los elementos, pero además baja planeación al realizar la copia, la cual no fue ordenada y ocasionó que algunos elementos quedaran desproporcionados o mal ubicados, además, también pudieron observarse fallas de automonitoreo, ya que no corroboraron y/o no se percataron de que en ocasiones su ejecución no guardaba estrecha relación con el modelo presentado.

Usando la prueba stroop se han reportado fallas en el control inhibitorio y mediante los dígitos en regresión, de la memoria de trabajo (Kudlicka et al., 2011). De manera específica, en el control inhibitorio se observó la presencia de errores de inhibición de la respuesta automática (leer la palabra), y dificultad para inhibir esta respuesta, provocando que en el límite tiempo lograran pocos ítems. Mientras tanto, en la memoria de trabajo, si bien pudieron mantener una baja cantidad de elementos, se observó que la mayor dificultad fue para manipularlos y decirlos en orden inverso, ya que lograron mantener todos los elementos pero cometieron errores al realizar la inversión de éstos.

Finalmente, se observó que una característica clínica de la mayoría de este subgrupo de pacientes fue tener más años de duración de la enfermedad, que como ya se mencionó, continúa apoyando la relación entre la duración y severidad de la enfermedad con las alteraciones cognitivas, no obstante, es importante recordar

que variables como la edad de inicio de la enfermedad, la escolaridad, el nivel socioeconómico y la reserva cognitiva pueden incidir en que esto no se haya observado en todos los pacientes de la muestra con más años de duración de la enfermedad.

### Paradigma de PS

En las tareas de decisión léxica se comprobó que hubo un efecto *priming* en todos los participantes (EP y GC), pues se encontraron efectos principales significativos al comparar las palabras relacionadas con las no-relacionadas tanto en el porcentaje de aciertos, como en el promedio de tiempo de respuesta, sin considerar el tipo de PS.

También se encontró un efecto para la comparación de PSA y PSC, tanto en el porcentaje de aciertos, como en el promedio de tiempo de respuesta, sin considerar si se trataba de palabras relacionadas o no-relacionadas.

Sin embargo, no se encontraron interacciones significativas con el grupo (EP vs. GC), excepto una tendencia a un mayor porcentaje de aciertos en el GC que en el grupo de EP en el factor inter-sujetos de grupo. Además, se obtuvo un tamaño del efecto grande lo que sugiere posibles diferencias entre los grupos y que al aumentar el tamaño de la muestra estas diferencias podrían ser significativas.

Por otra parte, al considerar únicamente los datos descriptivos del PSA se observó un porcentaje de aciertos menor y mayor tiempo de respuesta en el grupo de EP en comparación con el GC. En el PSC, se observó el mismo patrón de respuesta. Cabe recordar que el empleo de la tarea de velocidad motora (*tap*) permitió contar con una medida de control de que las diferencias en el tiempo de respuesta no pueden ser atribuidas a la bradicinesia característica de los pacientes, ya que no hubo diferencias en la tarea de velocidad motora entre los grupos.

En la literatura se ha reportado un retraso en el curso de la activación semántica automática (Arnott et al., 2001) que también ha sido observado al emplear blancos directa e indirectamente relacionados (Angwin et al., 2009), así mismo, también se

ha observado un retraso en la activación léxica en pacientes que muestran dificultades en el procesamiento de oraciones no-canónicas (Angwin et al., 2007).

Por otra parte, en cuanto al PSC, Arnott et al. (2001) reportaron que los pacientes no fueron capaces de procesar implícitamente el estímulo *prime*, y que esto impidió que se generaran mecanismos de procesamiento estratégicos, de igual manera, Arnott et al. (2011) compararon a pacientes en *on* y *off* y encontraron que la activación semántica controlada presentaba alteraciones incluso al estar en *on*, por lo que argumentaron que es posible que aún una depleción leve sea suficiente para impedir que se formen expectativas y haya una interrupción de este tipo de activación.

Si bien, en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, los resultados descriptivos coinciden con un menor porcentaje de aciertos y un mayor tiempo de respuesta en los pacientes que en el GC para ambos tipos de PS, lo que podría estar relacionado con este retraso en la propagación de la activación semántica (Angwin et al., 2007; Angwin et al., 2009; Arnott et al., 2001) y con fallas para generar mecanismos de procesamiento estratégicos y la formación de expectativas (Arnott et al., 2001; Arnott et al., 2011). Es decir, los hallazgos del presente estudio están en la misma dirección de lo que se ha reportado, no obstante, no fueron significativos y esto puede ser debido a que en tales estudios las características de los pacientes fueron un tanto diferentes, pues incluyeron a pacientes con un rango de Hoehn y Yahr de hasta 3 (Angwin et al., 2005; Angwin et al., 2007; Arnott et al., 2001; Arnott et al., 2011) o no lo mencionan (Angwin et al., 2003), o se trataba de pacientes con más años de duración de la enfermedad, como en el estudio de Arnott et al. (2001) donde el rango de años de duración de la EP fue de 1 a 17. Dichas características pudieron contribuir a que los resultados encontrados en tales estudios hayan sido significativos y en éste no, ya que como se ha mencionado previamente, el estadio de la enfermedad medido a través de la escala de Hoehn y Yahr, así como los años de duración de la enfermedad, son variables clínicas que influyen de forma importante en la presencia y grado de alteraciones cognitivas en los pacientes.

Aunado a ello, se ha reportado que la DA ejerce una influencia neuromoduladora sobre la activación semántica, al modular la proporción señal-ruido, minimizando las señales débiles (ruido) al mismo tiempo que amplifica las señales más fuertes (Servan-Schreiber et al., 1990). Al respecto, en un estudio donde se emplearon dos palabras *primes* y distintas condiciones experimentales, no se observó un efecto de PS en la condición relacionado-no relacionado, mientras en las otras condiciones sí (Angwin et al., 2003). Esto lo explican en términos de la proporción señal-ruido mencionada, donde pudo ocurrir un decremento de la fuerza de la señal (*prime* relacionado) o incremento en la fuerza del ruido (*prime* no relacionado).

También se ha reportado que al realizar las tareas en *off* no se encontró un PSA evidente, mientras en *on* sí (Arnott et al., 2011). Del mismo modo, en otro estudio en el que se utilizaron blancos directa e indirectamente relacionados, al estar en *off* no se presentó PS bajo ninguna de las condiciones experimentales (Angwin et al., 2009). Además, estos autores sugieren que dependiendo de la magnitud de la depleción podrían ser los efectos, haciendo que inicialmente haya un enlentecimiento en el curso de la activación y decaimiento semánticos, y cuando la depleción sea mayor puede ocasionar un desenfoque o debilidad de la activación de los *prime*, provocando de forma subsecuente una interrupción en la activación.

En relación con la magnitud de la depleción, también se ha observado que puede haber un mayor retraso en la activación léxica conforme aumenta la magnitud de la depleción dopaminérgica y por lo tanto, las dificultades en la comprensión de oraciones no-canónicas se presentará sólo en un subgrupo de pacientes, donde el retraso en la activación léxica sea suficiente para alterar el procesamiento de oraciones en línea (Angwin et al., 2007).

Por lo tanto, es posible que en la etapa de la enfermedad en la que se encontraron los pacientes de este estudio, la depleción dopaminérgica no sea suficiente para ocasionar un retraso o interrupción del PS de forma significativa, aunque las diferencias mostradas desde este momento sugieren que esto puede presentarse en etapas más avanzadas de la enfermedad.

Al hacer una comparación entre el PSA y el PSC en los pacientes, se observó un menor porcentaje de aciertos y mayor tiempo de respuesta en el PSC que en el PSA. Se ha reportado que es posible que la activación semántica controlada sea más sensible a la interrupción (Arnott et al. 2011) y que las estrategias de organización empleadas por los pacientes pudieron no haber sido del todo eficientes en la prueba de señalamiento autodirigido, lo que estaría relacionado con fallas en el uso de estrategias de recuperación de la información semántica, y por lo tanto, con los mecanismos controlados del PS. Esto explicaría que los pacientes hayan tenido un menor porcentaje de aciertos y un mayor tiempo de respuesta en el PSC que en el PSA.

Finalmente, en cuanto a las correlaciones encontradas entre pruebas neuropsicológicas y PS, se encontraron entre el efecto *priming* automático (tiempo) y la cantidad de palabras de FV animales 0-15 segundos y también entre el efecto *priming* automático (tiempo) y la cantidad de palabras de FV animales, frutas y verbos 0-15 segundos. Esto podría hacer referencia a que la ejecución durante los primeros segundos de tareas de FV está relacionada con la activación y propagación automática, mientras la ejecución en los últimos segundos de estas tareas estaría más relacionada con un mecanismo controlado, como se encontró en la correlación del efecto *priming* controlado (tiempo) y la cantidad de palabras de FV animales 46-60 segundos, es decir, estaría más asociado con la atención, el control estratégico y la flexibilidad cognitiva. Sin embargo, también se encontró una correlación entre el efecto *priming* controlado (tiempo) y la cantidad de palabras de FV frutas 16-30 segundos lo que sugiere que para esta categoría semántica se utilizaron mecanismos controlados de manera más temprana.

Asimismo, se encontraron correlaciones con el efecto *priming* controlado (aciertos) y el número de respuestas correctas con clave fonémica en el TDB, el efecto *priming* controlado (tiempo) y el número de respuestas correctas con clave semántica en el TDB, y el promedio de tiempo de respuesta en las pseudopalabras del PSC y el número de claves fonémicas dadas en el TDB. Esto podría confirmar que ciertos



aspectos ejecutivos están repercutiendo en la ejecución de la tarea de denominación visual.

Además se encontraron diversas correlaciones con la prueba retención de dígitos en regresión: con el porcentaje de aciertos del PSC, el promedio de tiempo de respuesta de las pseudopalabras del PSA, con el porcentaje de aciertos de las pseudopalabras del PSC, y con el promedio de tiempo de respuesta de las pseudopalabras del PSC, esto podría interpretarse diciendo que la capacidad de la memoria de trabajo desempeña un papel importante durante la ejecución en tareas de decisión léxica del PSC.

## **X. Conclusiones**

Los pacientes con EP como grupo no presentaron alteraciones neuropsicológicas francas en la MS ni en las FE, sin embargo, los resultados sugieren dificultades en el acceso y recuperación de la información semántica, así como uso de estrategias de recuperación de la información menos eficientes que el GC.

De forma cualitativa, se identificaron casos de pacientes (en su mayoría con mayor duración de la enfermedad) con fallas en dominios cognitivos de memoria (codificación, evocación espontánea, por claves y por reconocimiento) procesamiento visoespacial y funciones ejecutivas (memoria de trabajo y control inhibitorio).

Los pacientes presentaron un menor porcentaje de aciertos y mayor tiempo de respuesta en el PSA y en el PSC comparados con el GC; aunque esto no fue estadísticamente significativo, puede estar relacionado con un retraso en la propagación de la activación semántica (PSA) y con fallas para generar mecanismos de procesamiento estratégicos y expectativas (PSC).

Los pacientes presentaron un mejor desempeño en el PSA que en el PSC, lo que junto con el uso de estrategias de organización menos eficientes, señala que las deficiencias encontradas en este proceso estarían más relacionadas con las FE que intervienen en el procesamiento semántico, que con la MS *per se*.

Los hallazgos de este estudio pueden ser explicados en términos de la relación que existe entre el deterioro cognitivo, la magnitud de la depleción dopaminérgica y la duración y severidad de la enfermedad, ya que los pacientes de esta muestra se encontraron en un estadio de Hoehn y Yahr de máximo 2.5 puntos, en contraste con los pacientes de otros estudios.

Finalmente, es necesario enfatizar la importancia de los hallazgos encontrados en este estudio respecto a otros, ya que la muestra de pacientes fue controlada en cuánto al estadio de la enfermedad, escolaridad, edad, estado cognitivo general y presencia de comorbilidades, y por otra parte, se obtuvo información del procesamiento semántico tanto explícito como implícito.

## **XI. Limitaciones**

Debido a la dificultad para completar una muestra con los criterios de inclusión requeridos, el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño. Contar con una muestra más grande permitiría que los resultados tuvieran mayor alcance y podrían llevarse a cabo comparaciones por cada estadio de Hoehn y Yahr, y entre pacientes cuya sintomatología motora hubiera tenido un inicio derecho o izquierdo.

Otra posible limitación es que las tareas utilizadas fueron predominantemente verbales, lo que deja parcialmente inexploradas las funciones visoespaciales, que sería adecuado incluir en futuras investigaciones.

Llevar a cabo una comparación de la ejecución de los pacientes en *on* y *off* de tratamiento farmacológico permitiría obtener más información sobre la influencia neuromoduladora de la DA en el procesamiento semántico en etapas tempranas de la EP.

## XII. Referencias

Aarsland, D. (2016). Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism and Related Disorders*, 22, 144–148. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.034

Aarsland, D., Bronnick, K., Larsen, J.P., Tysnes, O.B. & Alves, G. (2009). Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology*, 72, 1121–1126. DOI: 10.1212/01.wnl.0000338632.00552.cb

Aarsland, D. & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain Pathology*, 20, 633–639. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2009.00369.x

Adler, C.H. & Beach, T.G. (2016). Neuropathological Basis of Nonmotor Manifestations of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 31(8), 1114–1119. DOI: 10.1002/mds.26605

Angwin, A.J., Arnott, W.L., Copland, D., Haire, M.P.L., Murdoch, B.E., Silburn, P.A., & Chenery, H.J. (2009). Semantic activation in Parkinson's disease patients on and off levodopa. *Cortex*, 45, 950–959. DOI: 10.1016/j.cortex.2009.02.012

Angwin, A.J., Chenery, H.J., Copland, D.A., Arnott, W.L., Murdoch, B.E. & Silburn, P.A. (2004). Dopamine and semantic activation: An investigation of masked direct and indirect priming. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(1), 15–25. DOI: 10.1017/S1355617704101033

Angwin, A. J., Chenery, H. J., Copland, D. A., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2003). Summation of semantic priming effects in Parkinson's Disease and healthy individuals. *Brain and Language*, 87, 96–97. DOI: 10.1016/S0093-934X(03)00216-5

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. *Cognitive Brain Research*, 25, 78–89. DOI: 10.1016/j.cogbrainres.2005.04.008

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. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(1), 73–85. DOI: 10.1080/13803390500507188

Angwin, A.J., Dissanayaka, N.N.W., Moorcroft, A., McMahon, K.L., Silburn, P.A. & Copland, D.A. (2016). A Neurophysiological Study of Semantic Processing in Parkinson's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22, 1–12. DOI: 10.1017/S1355617716000953

Arnott, W. L., Chenery, H. J., Murdoch, B. E., & Silburn, P. A. (2001). Semantic Priming in Parkinson's Disease: Evidence for delayed spreading activation. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23(4), 502–519. DOI: 10.1076/jcen.23.4.502.1224

Arnott, W., Copland, D., Chenery, H., Murdoch, B., Silburn, P. & Angwin, A. (2011). The influence of dopamine on automatic and controlled semantic activation in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 1–9. DOI: 10.4061/2011/157072

Ascherio, A. & Schwarzschild, M.A. (2016). The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *The Lancet Neurology*, 15, 1257–1272. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30230-7

Balthazar, M.L., Cendes, F. & Damasceno, B.P. (2008). Semantic error patterns on the Boston Naming Test in normal aging, amnesic mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease: is there semantic disruption? *Neuropsychology*, 22(6), 703–709. DOI: 10.1037/a0012919

Beach, T.G., Adler, C.H., Lue, L., Sue, L.I., Bachalakuri, J., Henry-Watson, J... Walker, D.G. (2009). Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathologica*, 117(6), 613–634. DOI: 10.1007/s00401-009-0538-8

Berg, D., Postuma, R.B., Adler, C.H., Bloem, B.R., Chan, P., Dubois, B... Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30, 1600–1611. DOI: 10.1002/mds.26431

Bhidayasiri, R. & Tarsy, D. (2012). Parkinson's Disease: Hoehn and Yahr Scale. En Bhidayasiri, R. & Tarsy, D. *Movement Disorders: A Video Atlas, Current Clinical Neurology*. (pp. 4–5). New Jersey: Humana Press. DOI: 10.1007/978-1-60327-426-5\_2

Biundo, R., Weis, L. & Antonini, A. (2016). Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. *NPJ Parkinson's Disease*, 2(16018), 1–7. DOI:10.1038/npjparkd.2016.18

Bocanegra, Y., García, A., Pineda, D., Buriticá, O., Villegas, A., Lopera, F... Ibáñez, A. (2015). Syntax, action verbs, action semantics, and object semantics in Parkinson's disease: Dissociability, progression, and executive influences. *Cortex*, 69, 237–254. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.05.022

Cárdenas-Ángulo, A., Marosi, E. & Villa-Rodríguez, M.A. (2011). Caracterización neuropsicológica de la Enfermedad de Parkinson Idiopática mediante el Test Barcelona – Versión Breve. *Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 11(2), 19–34.

Collins, A. & Loftus, E. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review*, 82, 407–428.

Copland, D., Chenery, H., Murdoch, B., Arnott, W. & Silburn P. (2003). Dopamine enhances semantic salience: Semantic priming evidence from healthy individuals. *Brain and Language*, 87(1), 103–104. DOI: 10.1016/S0093-934X(03)00220-7

Cousins, K.A.Q. & Grossman, M. (2017). Evidence of semantic processing impairments in behavioural variant frontotemporal dementia and Parkinson's

disease. *Current opinion in neurology*, 30(6), 617–622. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000498

Dadgar, H., Khatoonabadi, A. R. & Bakhtiyari, J. (2013). Verbal Fluency Performance in Patients with Non-demented Parkinson's Disease. *Iranian Journal of Psychiatry*, 8(1), 55–58.

Dede, A.J.O. & Smith, C.N. (2016). The Functional and Structural Neuroanatomy of Systems Consolidation for Autobiographical and Semantic Memory. En Geyer, M.A., Ellenbroek, B.A., & Marsden, C.A. (Eds.). *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. (pp. 18–23). Berlin: Springer.

Demakis, G. (2007). The Neuropsychology of Parkinson's Disease. *Disease-a-month*, 53(3), 152-155. DOI: 10.1016/j.disamonth.2007.04.005

Dorsey, E.R., Constantinescu, R., Thompson, J.P., Biglan, K.M., Holloway, R.G., Kieburtz, K... Tanner, C.M. (2007). Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384–386. DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03

Ebenezer, I.S. (2015). Parkinson's Disease. En Ebenezer, I.S. *Neuropsychopharmacology and Therapeutics*. (pp. 28–60). United Kingdom: Wiley Blackwell.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y... Dubois, B. (2007). Clinical Diagnostic Criteria for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 22(12), 1689–1707. DOI: 10.1002/mds.21507

Encarnacion, E.V. & Hauser, R.A. (2008). Levodopa Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: Etiology, Impact on Quality of Life, and Treatments. *European Neurology*, 60, 57–66. DOI: 0.1159/000131893

Erkkinen, M.G., Kim, M.O. & Geschwind, M.D. (2017). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 17, 1–44. DOI: 10.1101/cshperspect.a033118

Fernandino, L., Conant, L., Binder, J., Blindauer, K., Hiner, B., Spangler, K. & Desai, R. (2013). Parkinson's disease disrupts both automatic and controlled processing of action verbs. *Brain & Language*, 127, 65–74. DOI: 10.1016/j.bandl.2012.07.008

Flores, J.C., Ostrosky, F. & Lozano, A. (2014). *Batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales* (2da. Ed.). México: Manual moderno.

Foltynie, T., Brayne, C.E., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2004). The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*, 127(3), 550–560. DOI: 10.1093/brain/awh067

French, I.T. & Muthusamy, K.A. (2016). A review of sleep and its disorders in patients with Parkinson's disease in relation to various brain structures. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8(114), 1–17. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00114

- Galtier, I., Nieto, A., Lorenzo, J.N. & Barroso, J. (2014). Cognitive impairment in Parkinson's disease: more than a frontostriatal dysfunction. *The Spanish Journal of Psychology*, 17(68), 1–8. DOI: 10.1017/sjp.2014.69
- García, H.G., Ramirez, R., Lara, R. & Roldan, E. (2012). Neuroanatomy of episodic and semantic memory in humans: a brief review of neuroimaging studies. *Neurology India*, 60(6), 613–617. DOI: 10.4103/0028-3886.105196
- García, S., Sauri, S., Meza, E. & Lucino, J. (2008). Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson. *Medicina Interna de México*, 24(1), 28–37.
- Gelpi, E., Navarro-Otano, J., Tolosa, E., Gaig, C., Compta, Y., Rey, M... Ribalta, T. (2014). Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Movement Disorders*, 29, 1010–1018. DOI: 10.1002/mds.25776
- Golden, C.J. (2010). *Test de colores y palabras "Stroop"* (5ta. Ed.). España: TEA Ediciones.
- Gómez-Esteban, J.C. & Zarranz, J.J. (2013). Trastornos motores. En Zarranz, J.J. (Ed.). *Neurología*. (5ta. Ed.) (pág. 46). España: Elsevier.
- Grossman, M., Zurif, E., Lee, C., Prather, P., Kalmason, J., Stern, M. B., et al. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*: 16, 174–181. DOI: 10.1037/0894-4105.16.2.174
- Guidi, M., Paciaroni, L., Paolini, S., Scarpino, O. & Burn, D.J. (2015). Semantic profiles in Mild Cognitive Impairment associated with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Functional Neurology*, 30(2), 113–118. DOI: 10.11138/FNeur/2015.30.2.113
- Gurd, J. (2000). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: individual differences in underlying cognitive mechanisms. *Journal of Neurolinguistics*, 13, 47–55. DOI: 10.1016/S0911-6044(99)00011-1
- Henry, J.D. & Crawford, J.R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(4), 608–22. DOI: 10.1017/S1355617704104141
- Herrera, E., Cuetos, F. & Ribacoba, R. (2012). Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*, 50, 3636–3640. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016
- Jaimes, A.G. (2015). *Análisis electrofisiológico y neuropsicológico del procesamiento semántico en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal*. (Tesis doctoral). Recuperado de: <http://www.dgb.unam.mx/index.php/catalogos/tesunam>
- Jaywant, A., Musto, G., Nearing, S., Stavitsky, K. & Cronin-Golomb, A. (2014). The effect of Parkinson's disease subgroups on verbal and nonverbal fluency. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(3), 278–289. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016

- Jellinger, K.A. (2017). Neuropathology of Nonmotor Symptoms of Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, In Press, 1–50. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.005
- Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3), 26–31.
- Kaplan, E., Goodglass, S. & Weintraub, S. (2005). *Test de vocabulario de Boston*. (2da. Ed.). México: Editorial Panamericana S.A.
- Kehagia, A., Barker, R. & Robbins, T. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 9, 1200–1213. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70212-X
- Kilarski, L.L., Pearson, J.P., Newsway, V., Majounie, E., Knipe, M.D, Misbahuddin, A... Morris, H.R. (2012). Systematic review and UK-based study of PARK2 (parkin), PINK1, PARK7 (DJ-1) and LRRK2 in early-onset Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(12), 1522–1529. DOI: 10.1002/mds.25132
- Kischka, U., Kammer, T., Maier, S., Weisbrod, M., Thimm, M. & Spitzer, M. (1996). Dopaminergic modulation of semantic network activation. *Neuropsychologia*, 34(11), 1107–1113. DOI: 10.1016/0028-3932(96)00024-3
- Koerts, J., Meijer, H.A., Colman, K.S.F., Tucha, L., Lange, K.W. & Tucha, O. (2013). What is measured with verbal fluency tests in Parkinson's disease patients at different stages of the disease? *Journal of Neural Transmission*, 120, 403–411. DOI: 10.1007/s00702-012-0885-9
- Koziol, L.F. & Budding, D.E. (2009). The Basal Ganglia: Beyond the Motor System—From Movement to Thought. En Koziol, L.F. & Budding, D.E. (Eds.). *Subcortical Structures and Cognition, Implications for Neuropsychological Assessment*, (pp. 27-33). USA: Springer.
- Kudlicka, A., Clare, L. & Hindle, J.V. (2011). Executive functions in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 26(13), 2305–15. DOI: 10.1002/mds.23868. DOI: 10.1002/mds.23868
- Kuhn, T. & Bauer, R.M. (2013). Episodic and Semantic Memory Disorders. En Ravdin, L.D. & Katzen, H.L. (Eds.) *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia, Clinical Handbooks in Neuropsychology*, (pp. 402–408). USA: Springer.
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E. & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. (5ta. Ed.). New York: Oxford University Press.
- Lill, C.M. (2016). Genetics of Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Probes*, 30, 386–396. DOI: 10.1016/j.mcp.2016.11.001
- Lin, K.N., Wang, P.N., Liu, C.Y., Chen, W.T., Lee, Y.C. & Liu, H.C. (2002). Cutoff scores of the cognitive abilities screening instrument, Chinese version in screening of dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 14(4), 176–182. DOI: 10.1159/000066024



Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C., Goldman, J., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B... Weintraub, D. (2011). MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders*, 26(10), 1814–1824. DOI: 10.1002/mds.23823

Litvan, I., Bhatia, K.P., Burn, D.J., Goetz, C.G., Lang, A.E., McKeith, I... Wenning, G.K. (2003). Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Movement Disorders*, 18(5), 467–486. DOI: 10.1002/mds.10459

Litvan, I., Goldman, J., Tröster, A., Schmand, B., Weintraub, D., Petersen, R... Emre, M. (2012). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349–356. DOI: 10.1002/mds.24893

International Parkinson and Movement Disorder Society. (2017). *Parkinson's Disease & Parkinsonism*. Recuperado en noviembre de 2017 de: <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Parkinsons-Disease--Parkinsonism.htm>

McNamara, T. (2005). *Semantic priming: perspectives from memory and word recognition*. New York: Psychology Press.

Müller, T., Gerlach, M., Youdim, M. & Riederer, P. (2012). Psychiatric, nonmotor aspects of Parkinson's disease. En Schlaepfer, T. & Nemeroff, C. (Eds). *Handbook of Clinical Neurology, Neurobiology of Psychiatric Disorders*. Vol. 106 (3rd. series) (pp. 477–490). Alemania: Elsevier.

Neely, J. H. & Keefe, D. E. (1989). Semantic context effects on visual word processing: A hybrid prospective/retrospective processing theory. En Bower, G. H. (Ed.). *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. Vol. 24 (pp. 207-248). New York: Academic Press.

Nestler, E.J., Hyman, S.E. & Malenka, R.C. (2009). Neurodegeneration. En Nestler, E.J., Hyman, S.E. & Malenka, R.C. *Molecular Neuropharmacology, a foundation for Clinical Neuroscience*. (2da. Ed.) (pp. 435–437). EUA: McGraw Hill.

Ober, B. & Shenaut, G. (2006). Semantic Memory. En Traxler, M. y Gernsbacher, M. (Eds.). *Handbook of Psycholinguistics*. (2da. Ed.) (pp. 403–415). USA: Academic Press, Elsevier.

Obeso, I., Casabona, E., Bringas, M.L., Álvarez, L. & Jahanshahia, M. (2012). Semantic and phonemic verbal fluency in Parkinson's disease: Influence of clinical and demographic variables. *Behavioural Neurology*, 25, 111–118. DOI: 10.3233/BEN-2011-0354

Olabarrieta-Landa, L., Rivera, D., Morlett-Paredes, A., Jaimes-Bautista, A., Garza, M.T., Galarza-del-Angel, J., Rodríguez, W., Rábago, B. et al. (2015). Standard form of the Boston Naming Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37(4), 501–513. DOI: 10.3233/NRE-151278

Ostrosky-Solís, F., Gómez, M.E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A. y Pineda, D. (2012). *Neuropsi Atención y Memoria* (2da. Ed.). México: Manual moderno.

Pallone, J.A. (2007). Introduction to Parkinson's disease. *Disease-a-Month*, 53, 195–199. DOI: 10.1016/j.disamonth.2007.05.001

Pereira, J.B., Junqué, C., Martí, M.J., Ramirez-Ruiz, B., Bartrés-Faz, D. & Tolosa, E. (2009). Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *NeuroReport*, 20(8), 741–744. DOI: 10.1097/WNR.0b013e328329370b

Picillo, M., Nicoletti, A., Fetoni, V., Garavaglia, B., Barone, P. & Pellecchia, M.T. (2017). The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *Journal of Neurology*, 264(8), 1583–1607. DOI: 10.1007/s00415-016-8384-9.

Pigott, K., Rick, J., Xie, S.X., Hurtig, H., Chen-Plotkin, A., Duda, J.E., Morley, J.F., Chahine, L.M., Dahodwala, N., Akhtar, R.S., Siderowf, A., Trojanowski, J.Q. & Weintraub, D. (2015). Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*, 85(15), 1276–1282. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002001

Poletti, M., De Rosa, A. & Bonuccelli, U. (2012). Affective symptoms and cognitive functions in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 317, 97–102. DOI: 10.1016/j.jns.2012.02.022

Portellano, J.A. & García, J. (2014). Modalidades de Memoria I: memoria operativa. En Portellano, J.A. & García, J. *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria*. (pp. 208–211). España: Síntesis.

Portellano, J.A. & García, J. (2014). Modalidades de Memoria II: memoria a largo plazo. En Portellano, J.A. & García, J. *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria*. (pp. 220–221). España: Síntesis.

Portin, R., Laatu, S., Revonsuo, A., & Rinne, U. (2000). Impairment of semantic knowledge in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 57, 1338–1343. DOI: 10.1001/archneur.57.9.1338

Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W... Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30(12), 1591–1601. DOI: 10.1002/mds.26424

Prieto, B., Rodríguez, M., Silva, J., Yáñez, G., Bernal, J., Jaimes, A. & Luviano, L. (2014). Semantic memory: cognitive neuroscience and clinical aspects. En Porter, O. (Ed.) *Semantic memory, Neurobiology, Disorders and Therapeutic Strategies for Improvement*. (pp. 21–37). New York: Nova Science Publishers Inc.

Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A. & Steeves, T.D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 29(13), 1583–1590. DOI: 10.1002/mds.25945

Pueyo, R. (2013). Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy. En Jurado, M. A., Mataró, M. & Pueyo, R. (Eds.). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas*. (pp. 123–125). España: Síntesis.

- Rajput, A.H., Rozdilsky, B. & Rajput, A. (1991). Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism – a prospective study. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 18, 275–278. DOI: 10.1017/S0317167100031814
- Rivera, D., Perrin, P.B., Stevens, L.F., Garza, M.T., Weil, C., Saracho, C.P., Rodríguez, W., et al. (2015). Stroop Color-Word Interference Test: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*, 37(4), 591–624. DOI: 10.3233/NRE-151281
- Rodríguez, M., Villar, A., Valencia, C. & Cervantes, A. (2011). Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia en México. *Archivos de Neurociencias (Mex) INNN*, 16(2), 64–68.
- Rubin, M. & Safdieh, J.E. (2009). Núcleos (ganglios) basales. En Rubin, M. & Safdieh, J.E. *Netter, Neuroanatomía esencial*. (pp. 146-154). USA: Elsevier.
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Moccia, M., Cuoco, S., Longo, K... Barone, P. (2015). Mild Cognitive Impairment in newly diagnosed Parkinson's disease: A longitudinal prospective study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 21, 1219–1226. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.08.024
- Servan-Schreiber, D., Printz, H. & Cohen, J.D. (1990). A network model of catecholamine effects: gain, signal-to-noise ratio, and behaviour, *Science*, 249, 892–896.
- Siciliano, M., De Micco, R., Trojano, L., De Stefano, M., Baiano, C., Passaniti, C... Tessitore, A. (2017). Cognitive impairment is associated with Hoehn and Yahr stages in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 41, 86–91. DOI:10.1016/j.parkreldis.2017.05.020
- Stefanova, E., Žiropadja, L., Stojković, T., Stanković, I., Tomić, A., Ječmenica-Lukić, M., Petrović, I. & Kostić, V. (2015). Mild Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease Using the Movement Disorder Society Task Force Criteria: Cross-Sectional Study in Hoehn and Yahr Stage 1. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 40, 199–209. DOI: 10.1159/000433421
- Teng, E.L., Hasegawa, K., Homma, A., Imai, Y., Larson, E., Graves, A., Sugimoto, K., Yamaguchi, T., Sasaki, H., Chiu, D., et al. (1994). The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *International Psychogeriatrics*, 6(1), 45–58.
- van Strien, N.M., Cappaert, N.L. & Witter, M.P. (2009). The anatomy of memory: An interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nature Reviews Neurosciences*, 10, 272–82. DOI: 10.1038/nrn2614.
- Visser, M., Jefferies, E. & Lambon, M.A. (2009). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1083-1094. DOI: 10.1162/jocn.2009.21309.

Watters, P. A. & Patel, M. (2002). Competition, inhibition, and semantic judgment errors in Parkinson's disease. *Brain and Language*, 80, 328–339. DOI: 10.1006/brln.2001.2592

Weintraub, D., Comella, C.L. & Horn, S. (2008). Parkinson's Disease — Part 1: Pathophysiology, Symptoms, Burden, Diagnosis, and Assessment. *The American journal of managed care*, 14(2), 40-48.

Wichmann, T. & DeLong, M.R. (2015). Basal Ganglia Circuits, Structure, Function, and Dysfunction. En Tröster, A.I. *Clinical Neuropsychology and Cognitive Neurology of Parkinson's disease and other Movement Disorders*. (pp. 3–6). EUA: Oxford.

Williams-Gray, C.H. & Worth, P.F. (2016). Parkinson's disease. *Medicine*, 44(9), 542–546. DOI: 10.1016/j.mpmed.2016.06.001

Williams-Gray, C.H., Evans, J.R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T.W... Barker, R.A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPAlGN cohort. *Brain*, 132(11), 2958–2969. DOI: 10.1093/brain/awp245