

## Deterioro neuropsicológico en la enfermedad de Parkinson sin demencia

Daniel Marañón<sup>1</sup>, Imanol Amayra<sup>1</sup>, Juan María Uterga<sup>2</sup> y Juan Carlos Gómez-Esteban<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Deusto, <sup>2</sup> Hospital de Basurto y <sup>3</sup> Hospital de Cruces

La disfunción cognitiva en la Enfermedad de Parkinson (EP) ha sido sólidamente estudiada; sin embargo, es escaso el conocimiento que se tiene sobre el deterioro cognitivo entre los pacientes con EP sin demencia y su relación con las variables clínicas, la sintomatología neuropsiquiátrica y la capacidad funcional. Consecuentemente, fueron evaluados 52 pacientes con EP sin demencia, 22 de los cuales fueron diagnosticados de deterioro cognitivo leve (DCL), emparejados con 52 personas neurológicamente sanas. Nuestros resultados confirman la existencia de una disfunción en la velocidad de procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo, la memoria verbal y el procesamiento visoperceptual. Por otro lado, el DCL se asoció con una edad avanzada en el comienzo de la EP, mayor sintomatología neuropsiquiátrica, mayor estrés entre los familiares y mayor tendencia hacia la afectación de la capacidad funcional. El estudio apoya la hipótesis de que disfunciones específicas a nivel neuropsicológico, como la ralentización en el procesamiento de la información, pueden actuar como moduladores del deterioro funcional en la EP.

*Neuropsychological impairment in Parkinson's disease without dementia.* Cognitive dysfunction in Parkinson's Disease (PD) has been consistently reported, but little is known about cognitive impairment in PD patients without dementia, and its association with clinical characteristics, neuropsychiatric disturbance and functional activities. Therefore, we evaluated 52 non-demented PD patients, 22 of them with mild cognitive impairment (PD-MCI) who were matched with 52 healthy controls. Our results confirm the existence of dysfunction in information processing speed, executive function, verbal memory and visuo-perceptual processing in PD. On the other hand, PD-MCI was associated with advanced age at the onset of PD, more neuropsychiatric symptoms, caregiver stress and functional problems. The study supports the hypothesis that specific neuropsychological impairments may act as modulators of functional impairment in PD, for instance slowness of information processing.

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

El deterioro cognitivo en la EP es considerado uno de los factores que más disminuye la calidad de vida del paciente, su supervisión y cuidado, además de provocar un aumento de estrés en el cuidador (Williams-Gray, Foltynie, Lewis y Barker, 2006). En una revisión sistemática realizada por Aarsland, Zaccai y Brayne (2005), la prevalencia media de la demencia en la EP se estimó en un 31% (citado en Aarsland y Kurz, 2010). Respecto a la epidemiología descriptiva del deterioro cognitivo leve en la EP (EP-DCL), éste oscila entre un 20 y 30% (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins y Barker, 2007). Además, los estudios con pacientes recién diagnosticados aún sin tratar han hallado que un 24% de los mismos muestran alguna forma de disfunción cogni-

tiva (Muslimovic, Post, Speelman y Schmand, 2005), llegando un 18,9% a cumplir los criterios necesarios para ser diagnosticado de DCL (Aarsland et al., 2010). A pesar de ello, una gran parte de las investigaciones realizadas sobre la disfunción cognitiva en la EP se han centrado en la demencia con la que la enfermedad puede cursar. De esta manera, el severo impacto que pueden provocar las leves afectaciones cognitivas en las aún conservadas actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) se desconoce en profundidad (Williams-Gray et al., 2007).

Los hallazgos de diferentes estudios longitudinales han aportado evidencias sobre la posible relación entre el diagnóstico de EP-DCL y el posterior desarrollo de demencia (Janvin, Larsen, Aarsland y Hugdahl, 2006). Así pues, el aún no caracterizado DCL en la EP podría plantearse como la llave para identificar pacientes con un alto riesgo para el desarrollo de demencia.

Se ha informado de déficits neuropsicológicos en pacientes con un funcionamiento cognitivo global «normal» medido a través del Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein y McHugh, 1975), sugiriéndose una infradetección del DCL en la práctica clínica (Mamikonyan et al., 2009), perdiéndose así información relevante sobre el perfil cognitivo de las personas diagnosticadas de EP sin demencia. Entre los dominios cognitivos afectados se han hallado alteraciones en el funcionamiento ejecutivo, en diferentes procesos mnésicos y atencionales, así como en la capacidad visoespacial y velocidad de procesamiento de la información (Bruna, Roig, Junqué,

Fecha recepción: 2-9-10 • Fecha aceptación: 11-5-11

Correspondencia: Daniel Marañón  
Facultad de Psicología y Educación  
Universidad de Deusto  
48007 Bilbao (Spain)  
e-mail: danimaranon@hotmail.com

Vendrell y Grau-Veciana, 2000; Muslimovic et al., 2005). Investigaciones previas han relacionado déficits atencionales con fallos cognitivos que ocurren en el funcionamiento de la vida diaria de los pacientes (Deijen, Stoffers, Berendse, Wolters y Theeuwes, 2006). Sin embargo, los hallazgos en torno a la relación que establecen el conjunto de dominios cognitivos afectados de manera global y la capacidad funcional de los pacientes que no cumplen criterios de demencia aún no han sido examinados en profundidad.

En la actualidad, aún se observa la necesidad de aportar datos que permitan establecer el perfil neuropsicológico de los pacientes de EP sin demencia, así como la caracterización clínica del EP-DCL. Por lo tanto, el propósito del presente estudio transversal es triple. En primer lugar, analizar las diferencias existentes en el rendimiento cognitivo de una muestra de pacientes con EP comparados con un grupo de personas neurológicamente sanas en velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual. En segundo lugar, estudiar las características clínicas, sociodemográficas y neurocognitivas mostradas por el grupo de pacientes diagnosticado de EP-DCL en comparación con el grupo de pacientes sin DCL (EP-NDCL). Y, finalmente, examinar la relación entre los déficits neuropsicológicos y la sintomatología neuropsiquiátrica con la capacidad funcional de los pacientes con EP sin demencia.

Método

Participantes

La muestra clínica estuvo compuesta por 52 pacientes diagnosticados de EP idiopática sin demencia con un grado de afectación leve-moderado bajo tratamiento farmacológico con levodopa y agonistas dopaminérgicos. El grupo contraste (GC), conformado por 52 personas neurológicamente sanas, fue apareado con el grupo de pacientes en sexo, edad, dominancia manual, años de educación, CI premórbido y subtest de Vocabulario de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS III; Wechsler, 1997). El consentimiento informado de los participantes fue obtenido antes de su inclusión en el estudio. El diagnóstico del grupo clínico fue realizado por un neurólogo según los criterios clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de EP del Reino Unido (Hughes, Daniel, Kilford y Lees, 1992). Ningún paciente cumplió los criterios requeridos para realizar el diagnóstico de demencia de acuerdo con el DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), hecho que debía de ser corroborado por una puntuación de 25 puntos o mayor en el MMSE. Además, fueron tomados en consideración estrictos criterios de exclusión con el objeto de evitar la comorbilidad con otros trastornos neurológicos y/o neuropsiquiátricos. La ausencia de sintomatología parkinsoniana en el GC fue examinada mediante una entrevista de cribado sobre parkinsonismo (Benito-León et al., 2004) (tabla 1).

El diagnóstico del DCL de la muestra clínica fue realizado de acuerdo con los criterios propuestos por Petersen et al. (2001), tomando como referencia a nivel psicométrico el rendimiento cognitivo del GC. Cuatro pacientes que no conservaban un grado óptimo en el desempeño de las AIVD fueron excluidos del diagnóstico de DCL.

Instrumentos

Los instrumentos utilizados fueron los siguientes:

*Funcionamiento cognitivo global e inteligencia premórbida.* Evaluado mediante el MMSE (Folstein et al., 1975), el subtest de Vocabulario del WAIS-III (Wechsler, 1997) como medida de inteligencia premórbida que no se ve rápidamente afectada en los procesos demenciales (Clarkin y Fertuck, 2005) y la estimación del Cociente de Inteligencia (CI) premórbido (Bilbao-Bilbao y Seisdedos, 2004).

*Velocidad de procesamiento de la información.* La parte A del Trail Making Test (TMT; Reitan y Wolfson, 1985), así como el subtest de palabras (P) y colores (C) de la prueba Stroop (Golden, 1978).

*Funcionamiento ejecutivo.* Evaluado a través del subtest de matrices del WAIS-III (Wechsler, 1997), prueba compuesta por 26 ítems que evalúan diferentes tipos de tareas de razonamiento no verbal. El Five-Point Test (FPT; Regard, Strauss y Knapp, 1982) fue empleado como medida de fluidez espacial, obteniéndose el porcentaje de diseños correctos y perseverativos realizados. Los test de fluidez verbal semántica (TFVs) y fonológica (TFVf), siguiendo la versión del Test Barcelona (Peña-Casanova, 1990), fueron utilizados como medidas de fluidez verbal.

*Memoria verbal.* El Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC; Benedet y Alexandre, 1998) fue utilizado con el propósito de evaluar la capacidad de aprendizaje de material verbal, su recuerdo libre a corto (RL-CP) y a largo plazo (RL-LP), la mejora de los mismos con claves semánticas a corto (RCL-CP) y a largo plazo (RCL-LP) y la memoria de reconocimiento y sus índices asociados: falsos positivos e índice de discriminabilidad.

*Capacidad viso-perceptual.* Evaluada a través del Judgment of Line Orientation (JLO; Benton, Hamsher, Varney y Spreen, 1983)

Tabla 1  
Características de los pacientes con EP y GC

	EP (n= 52)		GC (n= 52)		Estadístico
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	25	48	25	48	
Dominancia manual					
Derecha	52	100	52	100	
	<b>Media (DT)</b>		<b>Media (DT)</b>		
Edad	68,35 (9,91)		68,23 (8,73)		t= 0,06
Años educación	10,13 (3,69)		10 (3,98)		t= 0,18
CI premórbido	120,68 (18,35)		121,59 (18,02)		t= -0,26
Vocabulario (WAIS-III)	33,40 (16,56)		37,29 (12,63)		t= -1,34
MMSE	28,33 (1,68)		29,50 (0,80)		
Edad de inicio	63,46 (10,39)		-		
Duración enfermedad	4,85 (4,18)		-		
Estadio Hoehn y Yahr	1,92 (0,76)		-		
UPDRS (Examen motor) (n= 23)	25,43 (10,86)		-		
FAQ	1,71 (2,4)		-		
NPI	12,8 (14,4)		-		
Diagnóstico DCL (n= 22)					
DCL amnésico	n= 3				
DCL múltiples dominios	n= 15				
DCL único dominio no amnésico	n= 4				

como medida visoespacial, la tarea de Copia de Pentágonos del MMSE, evaluada mediante la escala de corrección desarrollada por Bourke, Castleden, Stephen y Dennis (1995), como medida visoespacial y el Benton Facial Recognition Test (BFRT; Benton et al., 1983) como prueba para examinar la habilidad visoperceptiva para reconocer rostros libre de componente mnésico.

**Sintomatología neuropsiquiátrica.** El Inventario Neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory; NPI; Cummings et al., 1994) tiene como finalidad obtener información acerca de la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con trastornos cerebrales, además recoge información sobre la molestia que produce en el familiar. A partir de las medidas de depresión/disforia y apatía/indiferencia se construyó una medida global compuesta que fue denominada *sintomatología depresiva*, la cual mostró un  $\alpha$  de Cronbach de 0,87. Por otro lado, a pesar de la relevancia de la presencia de alucinaciones en el deterioro cognitivo en la EP (Aarsland et al., 2004), debido a la ausencia de las mismas en la muestra clínica, no se operó con la variable citada.

**Capacidad funcional.** El Cuestionario de Actividad Funcional (Functional Activities Questionnaire; FAQ; Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance y Filos, 1982) es un cuestionario que valora las AIVD que se suponen afectadas en las fases iniciales del deterioro cognitivo. Una puntuación igual o superior a 6 nos indica que existe algún tipo de alteración.

Por otro lado, se constituyeron cuatro puntuaciones compuestas globales que abarcaban los cuatro dominios cognitivos a evaluar, elaboradas mediante el cálculo de la media de las puntuaciones z estandarizadas de las pruebas que tuviesen por objeto evaluar de manera más fiable el mismo dominio cognitivo (tabla 2).

### Procedimiento

Las evaluaciones completadas en fase «on» fueron realizadas por un neuropsicólogo ciego al conjunto de variables clínicas tras el examen pertinente del neurólogo. Una vez que los pacientes

eran evaluados, era llevada a cabo la evaluación y entrevista con los familiares.

### Análisis de datos

El análisis multivariante de la varianza (MANOVA) fue utilizado para analizar las diferencias existentes en el conjunto de variables globales estudiadas entre el grupo clínico y el GC. Las diferencias entre pacientes y GC en las características clínicas, sociodemográficas y neurocognitivas fueron valoradas mediante el análisis de varianza (ANOVA), incluyendo el análisis *post hoc* de Tukey. Para variables con una distribución no normal fue utilizada la prueba no paramétrica para k muestras independientes de Kruskal-Wallis. Finalmente, para examinar la relación entre la sintomatología neuropsiquiátrica y los déficits neuropsicológicos con la capacidad funcional, fue escogido el análisis de regresión lineal múltiple mediante el proceso de selección hacia delante. Todos los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 15.0.

### Resultados

Mediante el MANOVA pudo observarse cómo el grupo de pacientes rindió significativamente por debajo que el GC en los dominios cognitivos estudiados: velocidad de procesamiento de la información, funcionamiento ejecutivo, memoria verbal y capacidad viso-perceptual, traza de Pillai= 0,15,  $F(4, 97)= 4,10$ ,  $p= 0,004$ . En este sentido, ha de apuntarse que tras la indicación de la prueba de Box de la violación de la igualdad de las matrices de covarianzas,  $M$  de Box= 60,19,  $p<0,001$ , la traza de Pillai, en lugar de la Lambda de Wilks, fue utilizada para comprobar la significación multivariante.

A continuación, mediante el ANOVA, no se obtuvieron diferencias significativas en el FPT y el TFVs, índices correspondientes al funcionamiento ejecutivo. Igualmente, no se obtuvieron diferencias significativas en el rendimiento en memoria de reconocimiento, aunque sí en sus índices asociados. En el mismo sentido, en el dominio visoperceptivo, en el BFRT no se reflejaron diferencias significativas entre ambos grupos. Los tamaños del efecto obtenidos en el conjunto de pruebas fueron moderadamente bajos Cohen (1992) (tabla 3).

Por otro lado, el 42% de los pacientes fueron diagnosticados de EP-DCL. La tabla 4 muestra las características clínicas y demográficas, así como las respectivas diferencias entre los grupos estudiados. Pudo observarse que los pacientes con EP-DCL eran significativamente más mayores que el grupo de pacientes EP-NDCL comprobado mediante el análisis *post hoc* Tukey ( $p<0,001$ ) y el GC ( $p= 0,015$ ). Respecto a las variables relacionadas con la inteligencia premórbida, los pacientes con EP-DCL presentaron un menor número de años de educación ( $p= 0,017$ ) y una menor puntuación en el subtest Vocabulario ( $p<0,001$ ) comparado con ambos grupos libres de disfunción cognitiva ( $p<0,001$ ). Por otro lado, los dos grupos diagnosticados de EP no se diferenciaron en su funcionamiento cognitivo global evaluado mediante el MMSE. Pudo comprobarse que el inicio de la enfermedad en el grupo de EP-DCL fue más tardío que en el grupo EP-NDCL. Respecto a los años de evolución de la enfermedad, no se obtuvieron diferencias significativas. Se detectó una mayor afectación psiquiátrica entre los pacientes con EP-DCL, así como una significativa mayor puntuación en el cuestionario FAQ. En el mismo sentido, el estrés referido por los familiares de pacientes con disfunción cognitiva fue mayor.

Tabla 2  
Variables neuropsicológicas globales compuestas

Variables y dominios cognitivos	Coefficiente de fiabilidad ( $\alpha$ de Cronbach)
Velocidad de procesamiento de la información	0,94
Stroop P	
Stroop C	
Funcionamiento ejecutivo	0,89
TFVs	
TFVf	
Stroop PC	
Matrices WAIS III	
Memoria verbal	0,96
Recuerdo libre inmediato	
Recuerdo libre a corto plazo	
Recuerdo libre a largo plazo	
Capacidad viso-perceptual	0,87
JLO	
Copia pentágonos	
BFRT	

Finalmente, para comprobar la asociación entre los déficits cognitivos y la sintomatología neuropsiquiátrica con el deterioro de

las AIVD, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple. La edad fue introducida en el bloque 1 como covariable y el resto de variables cognitivas, esto es, la memoria verbal, la velocidad de procesamiento, el funcionamiento ejecutivo y la capacidad visoespacial junto a la sintomatología neuropsiquiátrica en el bloque 2. La ralentización en el procesamiento de la información fue la única variable que se constituyó como variable predictora de la varianza del FAQ explicando junto a la edad el 18% de la varianza en la afectación de la capacidad funcional (tabla 5).

Discusión y conclusiones

Nuestro estudio sugiere un deterioro significativo en la velocidad de procesamiento de la información, el funcionamiento ejecutivo, la memoria verbal y la capacidad visoperceptual en los pacientes diagnosticados de EP sin demencia al igual que en previas investigaciones (Galtier, Nieto, Barroso y Lorenzo, 2009; Muslimovic et al., 2005). Estos resultados sugieren que la disfunción neuropsicológica en la EP sin demencia y conservación de las AIVD no se limita a un único déficit disejecutivo, al contrario de lo planteado por previos estudios (Bosboom, Stoffers y Wolters, 2004). Centrándonos en los resultados obtenidos en el funcionamiento ejecutivo, el FPT podría considerarse una prueba con un alto umbral para discriminar la disfunción ejecutiva en la EP sin demencia, tomando en consideración el resto de resultados en el presente dominio. En el mismo sentido, la falta de diferencias significativas en la prueba de TFVs contradice previos hallazgos (Henry y Crawford, 2004). En este sentido, el requisito semántico del TFVs, dependiente de la actividad de los lóbulos frontal y temporales (Henry, Crawford y Phillips, 2004), pudo ser eliminado al aparear los pacientes y GC en lo concerniente a la inteligencia premórbida, obteniéndose un peor rendimiento en tareas menos dependientes del conocimiento semántico como el TFVf. Por lo tanto, los déficits obtenidos en la capacidad de inhibición de respuestas inadecuadas, en el razonamiento no verbal y la ralentización en la velocidad de procesamiento, pueden ser considerados indicadores de los cambios neurocognitivos asociados a funciones frontales con los que puede cursar la EP sin demencia.

*Tabla 3*  
Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo de pacientes con EP y el GC

Dominio cognitivo	EP (n= 52)		Estadístico <sup>a</sup>	$\eta^2$
	Media (DT)	Media (DT)		
<b>Atención y proc. información</b>				
TMT-A	75,42 (58,70)	52,41 (20,55)	$F= 6,17^*$	0,07
Stroop-P	81,83 (19,45)	90,35 (14,33)	$F= 6,46^*$	0,06
Stroop-C	54,04 (14,86)	61,31 (10,63)	$F= 8,23^*$	0,07
<b>Funcionamiento ejecutivo</b>				
WAIS-III matrices	9,29 (5,69)	11,88 (5,73)	$F= 5,37^*$	0,05
FPT-% correctas	87,16 (12,17)	89,83 (10,58)	$\chi^2= 1,55$	-0,12 <sup>b</sup>
FPT-% perseveraciones	15,4 (18,52)	12,45 (14,92)	$\chi^2= 0,80$	-0,08 <sup>b</sup>
TFVs	18,44 (6,98)	20,77 (5,14)	$F= 3,74$	0,03
TFVf	14,29 (6,70)	17,02 (4,65)	$F= 5,82^*$	0,05
Stroop-PC	29,02 (10,8)	33,77 (9,19)	$F= 5,83^*$	0,05
<b>Memoria</b>				
Total correctas ensayos 1-5	41,60 (12,58)	47,23 (6,64)	$F= 8,15^{**}$	0,07
RL-CP	7,58 (3,37)	9,46 (2,17)	$F= 11,46^{**}$	0,10
RCL-CP	8,85 (2,88)	10,40 (2,02)	$F= 10,19^{**}$	0,09
RL-LP	8,13 (3,28)	10,04 (2,34)	$F= 11,58^{**}$	0,10
RCL-LP	8,90 (2,82)	10,77 (2,27)	$F= 13,82^{***}$	0,12
Reconocimiento	13,83 (1,89)	14,17 (1,54)	$\chi^2= 0,55$	-0,07 <sup>b</sup>
Recon. falsos positivos	2,88 (2,59)	1,62 (1,34)	$\chi^2= 4,85^*$	-0,21 <sup>b</sup>
Recon. discriminabilidad	88,56 (7,31)	92,15 (4,43)	$\chi^2= 5,18^*$	-0,22 <sup>b</sup>
<b>Capacidad visoperceptual</b>				
JLO	17,71 (7,48)	21,31 (4,90)	$F= 8,41^{**}$	0,08
Copia pentágonos	5,22 (1,15)	5,84 (0,31)	$F= 14,29^{***}$	0,12
BFRT	41,40 (5,57)	43,31 (5,13)	$F= 3,28$	0,03

(a) Grados de libertad  $F(1, 102)$   
 (b) Tamaños del efecto  $r$  calculados a partir del test Mann-Whitney  
 \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$

*Tabla 4*  
Características clínicas, demográficas, neuropsiquiátricas y cognitivo globales en los pacientes con EP-DCL, EP-NDCL y el GC

	EP-DCL (n= 22)	EP-NDCL (n= 26)	GC (n= 52)	Estadístico	Comparaciones post hoc
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)		
Edad, años	74,32 (6,76)	62,46 (9,05)	68,23 (8,73)	$F^a= 11,81^{***}$	EP-DCL > EP-NDCL < GC
Educación, años	8,59 (2,68)	11,50 (3,42)	10 (3,98)	$F^a= 3,93^*$	EP-DCL < EP-NDCL = GC
CI premórbido	115,63 (17,61)	125,51 (17,44)	121,59 (18,02)	$F^a= 1,85$	EP-DCL = EP-NDCL = GC
WAIS-III vocabulario	25,32 (13,34)	41,46 (14,86)	37,29 (12,63)	$F^a= 9,38^{***}$	EP-DCL < EP-NDCL = GC
MMSE	28,09 (1,74)	28,88 (1,31)	29,50 (0,80)	$\chi^2= 15,92^{***}$	EP-NDCL = EP-DCL < GC
Edad de inicio	69,64 (7,29)	57,50 (9,71)	-	$F^b= 23,24^{***}$	-
Años de evolución	4,68 (3,61)	4,63 (4,57)	-	$F^b= 0,02$	-
FAQ	1,95 (1,73)	0,50 (0,95)	-	$\chi^2= 11,28^{**}$	-
NPI	19,19 (16,62)	6,70 (10,49)	-	$\chi^2= 10,82^{**}$	-
Sintomatología depresiva	0,35 (1,06)	-0,33 (0,44)	-	$F^b= 8,91^{**}$	-
Estrés emocional familiares	11,81 (8,23)	5,26 (7,30)	-	$F^b= 7,83^{**}$	-

(a) Grados de libertad  $F(2, 97)$   
 (b) Grados de libertad  $F(1, 46)$   
 \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$

Tabla 5  
Análisis de regresión lineal múltiple de la capacidad funcional

Variable criterio	Modelo	Coeficientes				
		$\beta$	E T	valor p	R <sup>2</sup> ajustado	Cambio R <sup>2</sup>
FAQ	1					
	Edad	0,33	0,03	0,021	0,09	0,11
	2					
	Edad	0,06	0,04	0,711	0,18	0,1
	Velocidad procesamiento	-0,42	0,39	0,016		

Los resultados obtenidos en memoria verbal pusieron de relieve una capacidad de aprendizaje deteriorada, al igual que un deficitario recuerdo libre y con claves a corto y a largo plazo. Estos resultados concuerdan con recientes hallazgos que asocian el descenso de la actividad dopaminérgica del núcleo caudado, no solo al deterioro de funciones frontales, sino también a pruebas de memoria verbal y visual, habiéndose hallado atrofas tanto en el córtex prefrontal como en el hipocampo en pacientes con EP (Jokinen et al., 2009). Los datos obtenidos no concuerdan con los hallazgos de Galtier et al. (2009), quienes encontraron una consolidación/recuperación del material previamente aprendido intacto. Este hallazgo contradictorio se relaciona con la identificación en otras investigaciones de una edad avanzada y un comienzo tardío de la EP como factores de riesgo para una mayor afectación cognitiva (Williams-Gray et al., 2007). En este sentido, en el estudio de Galtier y colaboradores la reducida muestra de pacientes evaluada mostraba un inicio temprano de la enfermedad, así como una media de edad por debajo de los 65 años.

Respecto al análisis visoperceptual, a pesar de encontrar déficits visoespaciales y visoconstructivos y confirmar lo hallado por anteriores estudios (Uc et al., 2005), no se hallaron diferencias significativas en el BFRT, prueba que no parece discriminar entre los pacientes y el GC. Los resultados están en consonancia con recientes hallazgos que sitúan el deterioro en la memoria de reconocimiento de caras no familiares y no en la percepción de las mismas (Kida, Tachibana, Takeda, Yoshikawa y Okita, 2007).

Por otro lado, el supuesto funcionamiento cognitivo global «normal» medido a través del MMSE aporta datos para sugerir una falta de sensibilidad del presente instrumento en el reconocimiento de los déficits cognitivos leves con los que puede cursar EP sin demencia, como ya ha sido recientemente sugerido a nivel internacional (Mamikonyan et al., 2009). En la caracterización clínica del EP-DCL, los resultados apoyan la idea de que la edad avanzada y un comienzo más tardío de la enfermedad (Williams-Gray et al., 2007) pueden ser los principales factores demográficos y clínicos asociados a la disfunción cognitiva, en contra de una mayor duración de la enfermedad. El menor número de años de educación y un menor rendimiento en inteligencia cristalizada, evaluada mediante el subtest Vocabulario entre los pacientes con DCL, podrían estar asociadas a la mayor edad mostrada por estos pacientes. Además, estos resultados pueden relacionarse con que el bajo rendimiento cognitivo mostrado por el grupo con DCL no sea debido a un deterioro, sino a una inteligencia premórbida más baja. De esta manera, el control de la inteligencia premórbida y los cambios

neurocognitivos normales asociados a la edad (Finkel et al., 2007) es fundamental en el análisis del rendimiento neuropsicológico entre los pacientes con EP. Por otro lado, los resultados sugieren una mayor tendencia hacia la afectación de las AIVD en los pacientes con EP-DCL en comparación con aquellos pacientes más jóvenes sin afectación cognitiva. La sintomatología neuropsiquiátrica también se asoció con el diagnóstico de DCL, así como con un mayor nivel de estrés referido por los familiares de primer orden.

En nuestro estudio, la ralentización en la velocidad de procesamiento fue el único índice neuropsicológico que se asoció con el descenso en la capacidad funcional de los pacientes. Estos resultados se relacionan con recientes hallazgos que presentan la disfunción en atención sostenida y/o el aumento en el tiempo de reacción como principales predictores del deterioro funcional en los pacientes con EP (Bronnick et al., 2006; Allcock et al., 2009). De esta manera, los resultados apoyan la hipótesis de que déficits específicos a nivel neuropsicológico tienen especial importancia en el deterioro funcional en la EP sin demencia, más allá de los provocados por la sintomatología neuropsiquiátrica.

Las principales limitaciones de la presente investigación, en primer lugar, hacen referencia a la dificultad de seleccionar amplias muestras una vez excluida la comorbilidad con otros trastornos neuropsiquiátricos y/o neurológicos con los que puede cursar la EP. En segundo lugar, respecto a la evaluación neuropsicológica, no fueron utilizadas pruebas que evaluaran la memoria no verbal, la memoria de trabajo o la memoria procedimental y poder así compararlas con el rendimiento en el aprendizaje y memoria verbal. En tercer lugar, a pesar de obtener el grado de afectación motora a través de la escala de Hoehn y Yahr (1967), la sección III (examen motor) de la Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS; Fahn y Elton, 1987) solo fue obtenida de 23 de los 52 pacientes.

En conclusión, déficits cognitivos como la ralentización en el procesamiento de la información, la disfunción ejecutiva, el deterioro en memoria verbal y la capacidad viso-perceptual son observados en pacientes con EP sin demencia, incluso bajo el supuesto de un funcionamiento cognitivo «normal» medido a través de instrumentos de cribado como el MMSE, como ya ha sido previamente señalado. En la caracterización clínica del EP-DCL, la edad avanzada y el comienzo tardío de la enfermedad se asocian a un mayor riesgo de padecer disfunción cognitiva, así como una tendencia hacia la afectación de la capacidad funcional, mayor sintomatología neuropsiquiátrica y mayor nivel de estrés referido por los familiares. Además, la ralentización en el procesamiento de la información parece asociarse de manera diferencial con el deterioro funcional de los pacientes. De esta manera, de cara al futuro es importante incluir índices de valoración neuropsicológica ecológicos que aporten evidencias para el desarrollo de estrategias rehabilitadoras, así como ampliar las muestras objeto de estudio para explorar la relación entre los diferentes subtipos de EP-DCL y el posterior desarrollo de demencia.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación del Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco mediante las ayudas para la realización de Proyectos de Investigación Básica y/o Aplicada (Código HU2006-12).

## Referencias

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Perry, R., Wentzel-Larsen, T., Lolk, A., et al. (2004). The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, *61*, 1906-1911.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., et al. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*, 1062-1069.
- Aarsland, D., y Kurz, M.W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *289*, 18-22.
- Allcock, L.M., Rowan, E.N., Steen, I.N., Wesnes, K., Kenny, R.A., y Burn, D.J. (2009). Impaired attention predicts falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *15*, 110-115.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Benedet, M.J., y Alexandre, M.A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal Española Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-Gonzalez, J.M., Porta-Etessam, J., Trincado, R., Vega, S., et al. (2004). Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, *62*, 734-741.
- Benton, A.L., Hamsher, K. de S., Varney, N.R., y Spreen, O. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. New York: Oxford University Press.
- Bilbao-Bilbao, A., y Seisdedos, N. (2004). Eficacia de una fórmula de estimación de la inteligencia premórbida en la población española. *Revista de Neurología*, *38*, 431-434.
- Bosboom, J.L., Stoffers, D., y Wolters, ECh. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *111*, 1303-1315.
- Bourke, J., Castleden, C.M., Stephen, R., y Dennis, M. (1995). A comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *10*, 703-705.
- Bronnick, K., Ehrt, U., Emre, M., De Deyn, P.P., Wesnes, K., Tekin, S., et al. (2006). Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*, 1136-1142.
- Bruna, O., Roig, C., Junqué, C., Vendrell, P., y Grau-Veciana, J.M. (2000). Relacion entre las alteraciones visoespaciales y los parámetros oculomotores en la enfermedad de Parkinson. *Psicothema*, *12*, 187-191.
- Clarkin, J.F., y Fertuck, E.A. (2005). Evaluación psicológica y neuropsicológica. En Yudofsky, S.C., y Hales, R.E. (Eds.), *Tratado de psiquiatría clínica* (pp. 189-218). Barcelona: Masson.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, *112*, 155-159.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., y Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*, 2308-2314.
- Deijlen, J.B., Stoffers, D., Berendse, H.W., Wolters, ECh., y Theeuwes, J. (2006). Abnormal susceptibility to distracters hinders perception in early stage Parkinson's disease: A controlled study. *BMC Neurology*, *6*(43).
- Fahn, S., y Elton, R.L. (1987). Unified Parkinson's disease rating scale. En Fahn, S., Marsden, C.D., Goldstein, M., y Calne, D.B. (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease* (pp. 153-163). New York: Macmillan.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., y McHugh, P.R. (1975). Mini mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Galtier, I., Nieto, A., Barroso, J., y Lorenzo, J.N. (2009). Deterioro del aprendizaje visoespacial en la enfermedad de Parkinson. *Psicothema*, *21*, 21-26.
- Ghisletta, P., y de Ribaupierre, A. (2005). A dynamic investigation of cognitive dedifferentiation with control for retest: Evidence from the swiss interdisciplinary longitudinal study on the oldest old. *Psychology and Aging*, *20*, 671-682.
- Golden, C.J. (1978). *Stroop color and word test: A manual for clinical and experimental uses*. Wood Dale, Illinois: Stoelting Co.
- Henry, J.D., Crawford, J.R., y Phillips, L.H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, *42*, 1212-1222.
- Henry, J.D., y Crawford, J.R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 608-622.
- Hoehn, M., y Yahr, M. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, *17*, 427-442.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., y Lees, A.J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *55*, 181-184.
- Janvin, C.C., Larsen, J.P., Aarsland, D., y Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Movement Disorders*, *21*, 1343-1349.
- Jokinen, P., Bruck, A., Aalto, S., Forsback, S., Parkkola, R., y Rinne, J.O. (2009). Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*, 88-93.
- Kida, Y., Tachibana, H., Takeda, M., Yoshikawa, H., y Okita, T. (2007). Recognition memory for unfamiliar faces in Parkinson's disease: Behavioral and electrophysiologic measures. *Parkinsonism & Related Disorders*, *13*, 157-164.
- Mamikonyan, E., Moberg, P.J., Siderowf, A., Duda, J.E., Have, T.T., Hurtig, H.I., et al. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism & Related Disorders*, *15*, 226-231.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., y Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, *65*, 1239-1245.
- Peña-Casanova, J. (1990). *Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona (Manual)*. Barcelona: Masson.
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., et al. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, *58*, 1985-1992.
- Pfeffer, R.I., Kurosaki, T.T., Harrah, C.H. Jr., Chance, J.M., y Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, *37*, 323-329.
- Regard, M., Strauss, E., y Knapp, P. (1982). Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, *55*, 839-844.
- Reitan, R., y Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson: Neuropsychology Press.
- Samii, A., Nutt, J.G., y Ransom, B.R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, *363*, 1783-1793.
- Uc, E.Y., Rizzo, M., Anderson, S.W., Qian, S., Rodnitzky, R.L., y Dawson, J.D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, *65*, 1907-1913.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third edition: WAIS-III*. San Antonio, TS: The Psychological Corporation.
- Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Brayne, C.E.G., Robbins, T.W., y Barker, R.A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*, 1787-1798.
- Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Lewis, S.J.G., y Barker, R.A. (2006). Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: A review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs*, *20*, 477-505.