

Estudio del deterioro cognitivo temprano entre enfermos de Mal de Parkinson sin demencia

Study of early cognitive deterioration between Parkinson disease patients without dementia

Jorge Michalland B.¹

The Parkinson disease (PD) was described in 1817 and it characterizes for showing neurodegenerative disorder with tremor, slow movements, rigidity and progressive difficulty for keeping posture and balance. More severe cognitive dysfunctions have been reported in PD patients who exhibited tremor at the onset of the illness in contrast with those of the acinetic/rigid subgroup; however, this point has not been cleared up yet. With the aim of studying the cognitive state of PD patients, a sample of PD idiopathic individuals was selected. The inclusion criteria which they had to comply with included an evolution of the disease inferior to 4 years and no cognitive damage for various causes. A battery of neuropsychological tests was used (Minimental Parkinson, Signoret, Stroop, Trail Making Test, Frontal Assessment Battery, Syndrom Kurztest Complex Figure of Rey), and some scale to classify patients as Rigid or Trembling were utilized (UPDRS, Hoehn & Yars). Considering also their functional status both groups presented a specific episodic immediate memory failure, worse in Trembling, a great Stroop effect, normal visuospatial and executive faculties and "Slight indication of organic mental disorder" (Syndrom Kurztest), without significant differences between them. No relationship was found between the functional stage, and the cognitive functions except for the A part of the Trail Making Test which proved a difference through the years. The early episodic memory deterioration founded without executive and visuospatial functions failure, although with that tendency, is remarkable.

Key words: Early cognitive failure, working memory, episodic memory, Parkinson.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2008; 46 (4): 263-269

Recibido: 6 de noviembre de 2008
Aceptado: 28 de diciembre de 2008

¹ Kinesiólogo, Magister en Neurociencia.

Se agradece a los hospitales Carlos Van Buren de Valparaíso y Gustavo Fricke de Viña del Mar por haber colaborado en esta investigación.

Introducción

La Enfermedad o Mal de Parkinson (EP) fue descrita en 1817 y se caracteriza por una patología neurodegenerativa cuyos síntomas principales son temblor, hipoquinesia, rigidez y progresiva dificultad postural. Su etiología surge de fallas en la neurogénesis dopaminérgica que puede ser de origen genético como la EP familiar y de causas endógenas o ambientales en las formas esporádicas¹. Los trastornos cognitivos pueden pasar inadvertidos en las fases iniciales de la EP aunque son evidentes a la evaluación neuropsicológica². Del 20% al 40% de los enfermos de EP suelen tener cambios cognitivos en el largo plazo, pudiendo llegar a la demencia^{3,4}. Además, los enfermos de Parkinson pueden presentar un deterioro cognitivo que se correlaciona con la edad⁵. La severidad del compromiso motriz, se ha vinculado a la presencia de cuerpos de Lewy⁶. La depleción dopaminérgica suele ser mayor en el estriado dorsolateral, seguido por el estriado dorsorostral y en el estriado ventral⁷. Se ha calculado que la media anual de deterioro cognitivo en EP es de 1 punto en el Mini Mental State Examination (MMSE), pero con gran variabilidad⁵. Mediante la prueba Minimental Parkinson (MMP) se ha constatado que su puntuación decrece con la edad, especialmente el funcionamiento de la memoria⁸, donde hay un deterioro en la codificación y recuperación de los recuerdos⁹. Sin embargo, la disfunción ejecutiva es la principal deficiencia cognitiva en la EP. También se ha determinado una reducción de la orientación visuo-espacial y de los recursos ejecutivos centrales, con un predominio en la deficiencia ejecutiva central al establecerse de la enfermedad. En tanto la deficiencia visuo-espacial aparentemente se expresa sólo en estados moderados de la enfermedad¹⁰. Otros autores han confirmado que las deficiencias en la memoria de trabajo en la EP serían específicas y relacionadas a la depleción de dopamina¹¹. Tan temprano como a los 16 meses desde la manifestación de la enfermedad se pueden detectar deficiencias en la recuperación de material verbal, la secuenciación cognitiva, la ex-

presión del lenguaje, la fluencia semántica, la memoria de trabajo y la construcción visuomotriz⁴. La corteza frontal y las regiones límbicas estarían afectadas por esta deficiencia en las vías mesocorticales y mesolímbicas, respectivamente¹².

Algunos autores piensan que las alteraciones visuoespaciales en enfermos de la EP pueden deberse a deficiencias dopaminérgicas en puntos anteriores del proceso perceptivo¹³. La presunta pérdida de neuronas colinérgicas, glutamatérgicas, triptaminérgicas, gabaérgicas, adrenérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas, podría responder a los síntomas cognitivos, que pudieran ser previos al diagnóstico de la EP¹². Ciertamente, las implicancias funcionales, mentales y la independencia, entre otras, de la EP afectan gravemente la calidad de vida de estos enfermos¹⁴.

En este trabajo se intenta evaluar la función cognitiva en pacientes con EP sin demencia, al comienzo de la manifestación de la enfermedad (dentro de los 4 primeros años). Evaluando las capacidades cognitivas de pacientes con EP, rígidos y temblorosos, intentando establecer diferencias entre ambos grupos de acuerdo al compromiso funcional.

Pacientes y Método

Se revisaron las fichas clínicas activas de 166 pacientes con EP diagnosticados por Neurólogos entrenados. Corresponden a 1 año y medio del Hospital Van Buren y de 6 meses del Hospital Gustavo Fricke. Se seleccionaron 19 casos, equivalentes al 8,74% del universo que cumplían los criterios de inclusión y que firmaron el consentimiento informado.

Los criterios de inclusión son diagnóstico de EP idiopática, edad igual o menor a 75 años, menos de 4 años desde el inicio clínico de la enfermedad, examen del estado mental para la EP (MMP) con puntaje 25 o mayor. No padecer otras enfermedades neurológicas que comprometan afectiva o potencialmente la cognición, no padecer de hipertensión arterial severa, diabetes descompensada y no depender de alcohol o dro-

gas. Se incluyeron 9 casos temblorosos y 10 rígidos. La edad media de los temblorosos fue de 67,55 años ($\pm 5,34$) y los rígidos de 63,3 ($\pm 7,41$). Ocho casos eran mujeres y 11 eran hombres (Tablas 1 y 2.) Se aplicaron las pruebas de Minimal Parkinson (MMP)¹⁵: La versión utilizada es la adaptada en Chile por Parrao-Díaz y col⁸. Escala United Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)¹⁶: Para clasificación del cuadro clínico en tipo tembloroso o acinético/rígido.

Escala de Hoehn y Yahr (H & Y)¹⁷: Clasificación funcional de los enfermos de EP.

Batería de Signoret¹⁸: Prueba de Dígitos¹⁹. Prueba Syndrom Kurztest A (SKT, forma A): Validada en Chile²⁰. Prueba Trail Making Test (TMT)²¹: Prueba Frontal Assessment Battery (FAB) B²²: Prueba de Stroop²³: Prueba de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth^{24,25}.

Análisis estadístico

Por tratarse de un estudio descriptivo transversal se procedió a aplicar estadística descriptiva de distribuciones y promedios de la muestra según sexo, edad, clasificación como Rígidos o Temblorosos, clasificación funcional, nivel educacional y percentiles de la distribución de los

pacientes según los años de evolución con EP. Se utilizaron las aplicaciones de Excel 2003 y el programa estadístico STATA 9.0 Se aplicó la prueba de dócima de rangos con signo de Wilcoxon, (test no paramétrico que está indicado cuando las variables tienen un nivel de medición ordinal).

Resultados

La batería de pruebas de Signoret reveló un deterioro de la memoria episódica, (especialmente de la memoria de trabajo para información episódica), con desempeño bajo la normalidad en Temblorosos. Sin embargo, la diferencia entre el recuerdo episódico inmediato y el recuerdo episódico diferido de los Rígidos mostró una diferencia estadísticamente significativa, con valor $p = 0,0218$.

La memoria semántica de tipo serial estuvo conservada, con buena recuperación libre y mejor recuperación con claves de tipo semántico y de elección. En la Figura 1 se observan los valores y la desviación estándar en las distintas pruebas de Signoret: Recuerdo inmediato (RINM), diferido (RDIF) $p = 0,0218$, de lista RLIST, de

Tabla 1. Media de edad, Desviación estándar, número de casos, nivel educacional, etapa según escala de Hoehn y Yahr, Media de años con la enfermedad. Estadística descriptiva según género

| | Media edad | D. estándar edad | N | Educación primaria | Educación secundaria | H&Y I | H&Y II | Media años con EP |
|---------|------------|------------------|----|--------------------|----------------------|-------|--------|-------------------|
| Mujeres | 69,75 | 4,26 | 8 | 3 | 5 | 5 | 2 | 2,63 |
| Hombres | 62,36 | 6,45 | 11 | 3 | 8 | 2 | 10 | 3,36 |

Tabla 2. Media de edad, Desviación estándar, número de casos, nivel educacional, etapa según escala de Hoehn y Yahr, Media en años con la enfermedad. Estadística descriptiva según clasificación Escala UPDRS

| | Media edad | D. estándar edad | N | Educación primaria | Educación secundaria | H&Y I | H&Y II | Media años con EP |
|-------------|------------|------------------|----|--------------------|----------------------|-------|--------|-------------------|
| Temblorosos | 67,55 | 5,34 | 9 | 3 | 7 | 6 | 3 | 2,67 |
| Rígidos | 63,6 | 7,41 | 10 | 3 | 6 | 1 | 9 | 3,4 |

serie (RSER), semántico (RSEM) y con clave de elección (RCEL). La Posición Serial, o sea el orden de recuperación (o recuerdo) de las palabras, mostró el efecto de principio de lista en ambos grupos. La Prueba de Dígitos Directo estuvo por debajo de la normalidad en ambos grupos, pero no la Prueba de Dígitos Inverso, aunque con esta tendencia. La prueba Frontal (FAB) no demostró anormalidad en las funciones ejecutivas pero mostró resultados normales bajos para Temblorosos y Rígidos, sin diferencias entre ambos grupos.

En la prueba SKT se calculó el puntaje final según una tabla de la misma prueba, con el supuesto que el coeficiente intelectual estuviese en rangos normales, obteniéndose bajos puntajes en los dos grupos de pacientes (El puntaje total de la prueba son 27 puntos; entre 5 y 8 puntos corresponde a “leve desorden mental orgánico” y entre 9 y 13 puntos, “desorden mental orgánico medio”). La prueba SKT tiene un puntaje final promedio $p = 0,8042$.

Ambos grupos tuvieron una gran falla de la inhibición de interferencias cognitivas, con una lectura automatizada en la prueba de Stroop. Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

El gran índice interferencia cognitiva en Prueba Stroop tenía un $p = 0,9349$.

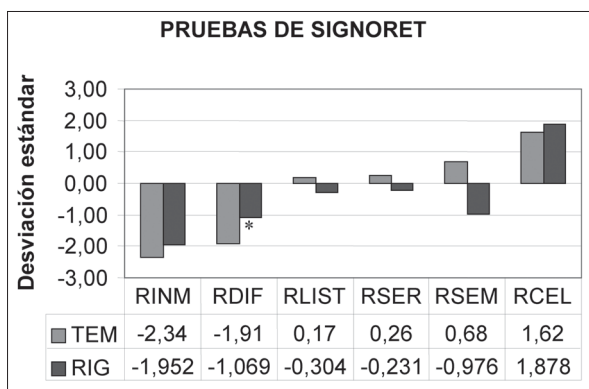


Figura 1. Desviaciones estándar y tabla de valores en las distintas pruebas de Signoret: Recuerdo inmediato (RINM), diferido (RDIF) $p = 0,0218$, de lista RLIST, de serie (RSER), semántico (RSEM) y con clave de elección (RCEL).

El desempeño en la prueba TMT de ambos grupos estuvo normal entre los grupos Temblorosos y Rígidos pero con tendencia a percentiles bajos como el 10 especialmente y el 25. La media de los Rígidos fue más baja.

Se encontró una diferencia significativa para la prueba Trail Making Test parte A, con valor de $p = 0,0520$, al comparar los sujetos con hasta 2 años de evolución con los con 2 a 4 años, con una media de los percentiles en el grupo de hasta 2 años con EP, de 19,16 y una media de los percentiles en el grupo de entre 2 y 4 años con EP, de 41,92 (sin distinguir entre Temblorosos y Rígidos). En la Figura 2 se visualiza la comparación entre categorías de años de evolución con la EP (sin considerar si son Temblorosos o Rígidos). TRAILM A: $p = 0,0520$; TRAILM B: $p = 0,953$.

La memoria visoespacial estudiada por la prueba de la FCR, en ambos grupos fue normal. Sin embargo, la FCR recordada es mejor en Temblorosos, con una diferencia estadísticamente significativa, no atribuible a la edad, porque los Temblorosos de la muestra son mayores (media de 67,5 años en Temblorosos y de 63,6 años en Rígidos). Dicho de otra forma, los Rígidos presentaron en esta prueba una tendencia al deterioro de la memoria visoespacial. En la Figura 3 se establece la riqueza y exactitud en la copia y el dibujo recordado, figura copiada (FCOP) y figura recordada (FREC) $p = 0,0340$.

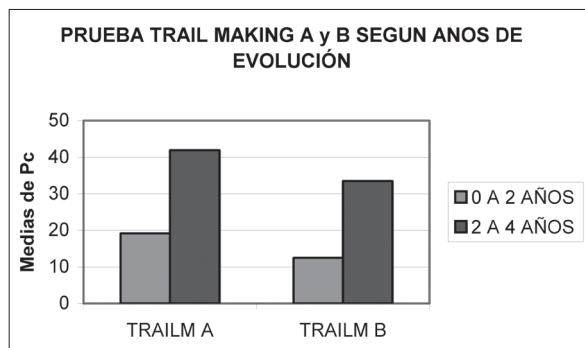


Figura 2. Comparación entre categorías de años de evolución con EP (sin considerar si son Temblorosos o Rígidos). TRAILM A: $p = 0,0520$; TRAILM B: $p = 0,953$.

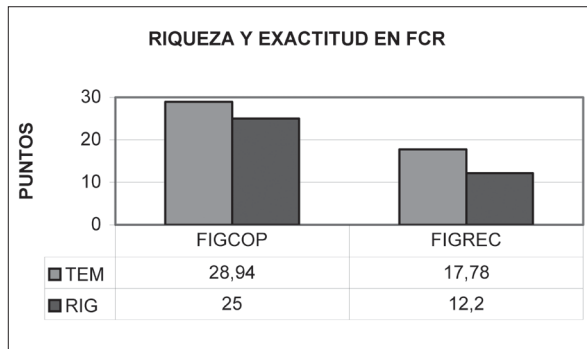


Figura 3. Riqueza y exactitud en la copia y el dibujo recordado, figura copiada (FCOP) y figura recordada (FGREC), TEM con mejor recuperación $p = 0,0340$.

Discusión

El bajo desempeño en Memoria episódica inmediata de los Temblorosos puede interpretarse como que presentaron realmente un procesamiento más lento de la memoria de trabajo, con un desempeño bajo la normalidad. La evocación libre estuvo en rangos normales pero su recuperación diferida fue mejor con clave semántica y especialmente con clave de elección, en Temblorosos y Rígidos, aludiendo esto a que ambos grupos presentaron una categorización normal de los conceptos. Los rígidios presentaron una recuperación normal en el recuerdo diferido.

El recuerdo de 12 palabras con clave semántica o de elección en la prueba de Signoret, se mostró mejor en ambos grupos respecto al recuerdo inmediato, que puede interpretarse como indemnidad de la recuperación en largo plazo y normalidad de la codificación semántica. Respecto al número de palabras recordadas al primer intento, no se presentaría una limitación de los recursos de la atención. Sin embargo, la Prueba de Dígitos Directa con bajo desempeño en ambos grupos y la gran interferencia cognitiva (efecto Stroop) indica dificultades en la memoria de trabajo que se mostrarían en la Prueba de Signoret. El que los pacientes mantuviesen un tratamiento de reposición dopaminérgica sugiere que éste no es suficiente para revertir las deficiencias cognitivas o estas deficiencias se deben a la implicancia

adicional de otros neurotransmisores. Considerando que el tiempo requerido para la realización de la copia en la prueba FCR, estuvo en percentiles dentro de la normalidad, se puede decir que no hubo pobreza de la atención para tareas visuoespaciales, pero en consideración a la recuperación de palabras al primer intento, a la prueba de Dígitos y al resultado de la prueba SKT, se evidencian distintos tipos de atención: visuoespacial, numérica y visual, que pueden estar afectadas de forma diferenciada. Es llamativo que si bien el desempeño en la Prueba de Dígitos Inverso fue menor, según el cálculo con la respectiva tabla de conversión, presenta un desempeño normal. Esto puede interpretarse de dos formas: el diseño del cálculo de puntaje para la Prueba de Dígitos Inverso es demasiado “benigno” o los pacientes manejaron mejor los recursos atencionales que en la Prueba de Dígitos Directo, como estrategia de refuerzo a esa tarea más compleja; hubo algunos casos en que el desempeño en la Prueba de Dígitos Inverso fue claramente superior comparado con la Prueba de Dígitos Directo en el mismo sujeto, lo que respalda la sospecha de que algunos pacientes en etapas tempranas de EP, pueden emplear recursos de atención suplementarios en la Prueba de Dígitos Inverso o pueden manejar la memoria de trabajo en tareas exigentes de una manera “mejorada”. Esto a pesar de haber desórdenes en la atención y concentración en estadios tempranos de EP, correlacionados con valores de latencia de la onda P300²⁶ y reducción de la intensidad de la señal durante la memoria de trabajo, en la fMRI²⁷. Se sugiere entonces que existe alguna estrategia cognitiva que algunos pacientes pueden usar invirtiendo recursos atencionales extras en tareas exigentes, mejorando así la conectividad poco eficiente del área motora suplementaria que se ha encontrado en EP²⁸.

En conclusión, si comparamos ambos grupos, la hipótesis se cumple parcialmente: Ambos presentaron normales la copia y el recuerdo de la Figura Compleja, ambos presentaron un gran efecto Stroop, leve desorden mental orgánico y un bajo desempeño en la Prueba de Dígitos Di-

recto y diferencias en la Prueba de Signoret, donde los temblorosos mostraron una memoria episódica inmediata bajo lo normal y una memoria episódica diferida más baja que los Rígid; el deterioro de la memoria se presentó en etapas iniciales de la EP, con funciones ejecutivas normales bajas y visuoespaciales normales.

El temblor en el comienzo de la presentación de la EP sería un predictor de mayor riesgo de

deterioro cognitivo²⁹. Quizás los pacientes temblorosos de la muestra vayan a desarrollar demencia con el tiempo.

Hace falta estudiar una muestra con mayor número de casos para ver los cambios en las tendencias observadas y precisar mejor los valores significativos encontrados. Llama la atención que el deterioro cognitivo observado sea previo al de las funciones ejecutivas y visuoespaciales²⁹.

Resumen

La Enfermedad o Mal de Parkinson (EP) fue descrita en 1817 y se caracteriza por ser un trastorno neurodegenerativo cuyos síntomas principales son de tipo motriz. Sin embargo, en años reciente ha crecido la evidencia de que también se presenta con disfunción cognitiva temprana. Se seleccionó una muestra de pacientes con Mal de Parkinson idiopático, atendidos en dos Servicios de Neurología de adultos, con no más de 4 años de evolución en su enfermedad y con criterios de inclusión que descartaran deterioro cognitivo por otras causas, para un estudio descriptivo de tipo transversal. Los pacientes se clasificaron según los tipos Rígido y Tembloroso y el estadio funcional. Ambos grupos fueron sometidos a escalas de clasificación funcional (UPDRS, Hoehn y Yars) y una batería de pruebas neuropsicológicas (Mini Mental Parkinson, Signoret, Stroop, Trail Making Test, Frontal Assessment Battery, Syndrom Kurztest, Figura Compleja de Rey). Se encontró un deterioro específico de la memoria episódica inmediata, un gran efecto Stroop, facultades ejecutivas y visuoespaciales normales bajas y un "trastorno mental orgánico leve" en ambos grupos, sin diferencias estadísticas significativas entre ambos. No se encontró relación con el estadio funcional pero sí con el tiempo de evolución, en la prueba Trail Making parte A. Llama la atención el compromiso temprano de la memoria episódica, sin compromiso de las facultades ejecutivas y visuoespaciales, aunque con esa tendencia.

Palabras clave: Deterioro cognitivo temprano, memoria de trabajo, memoria episódica, Parkinson.

Referencias

1. Ramsden D B, Parsons R B, Ho S L, Waring R H. The aetiology of idiopathic Parkinson's disease. *Mol Pathol*. 2001 54 : 369-80.
2. Sánchez-Rodríguez J L. Déficit neuropsicológicos en la enfermedad de Parkinson. Relación con variables clínicas. *Rev Neurol* 2002; 35 (4): 310-7.
3. William E M, Pryse P, Murray T J. capítulo 46 de Neurología Clínica. Manual Moderno, México 1996.
4. Elmer L. Cognitive issues in Parkinson's Disease. *Neurol Clin* 2004; 22 (3 suppl): S91-S106.
5. Aarsland D, Andersen K, Larsen J P, Perry R, Wentzel-Larsen T, Lolk A, *et al*. The rate of cognitive decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1906-11.
6. Nonaka T, Iwatsubo T, Hasenawa M. Ubiquitination of alpha-synuclein. *Biochemistry* 2005; 44: 368.
7. Leiva-Santana C, Álvarez-Saúco M. Levodopa y alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2006; 43 (2): 95-100.
8. Parrao-Díaz T, Chaná-Cuevas P, Juri-Claverías C, Kunstmann C, Tapia-Núñez J. Evaluación del deterioro cognitivo en una población de pacientes

- con enfermedad de Parkinson mediante el test Mini Mental Parkinson. *Rev Neurol* 2005; 40: 339-44.
9. Weintraub D, Moberg P J, Culbertson W C, Duda J E, Stern M B. Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson's disease. *Cog Behav Neurol* 2004; 17: 195-200.
 10. Kems E, Szmalec A, Vandierendonck A, Crevits L. Visuo-spatial processing in Parkinson's disease: evidence for diminished visuo-spatial sketch pad and central executive resources. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (3): 181-6.
 11. Lewis S J, Slabosz A, Robbins T W, Barker R A, Owen A M. Dopaminergic basis for deficits in working memory but not attentional set-shifting in Parkinson's disease. *Neuropsychología* 2005; 43: 823-32.
 12. Yáñez-Baña R M. Bases fisiopatológicas de los trastornos psiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2004; 39: 636-9.
 13. Ruiz-Sánchez-De León J M, Fernández-Guinea S. Visuo-perceptual processing in Parkinson's disease: from retina to the frontal cortex. *Rev Neurol* 2005; 40: 557-62.
 14. Martínez-Martín P. Repercusiones sobre la calidad de vida del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2006 43 (3): 168-72.
 15. Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 12: 189-98.
 16. Fahn S, Elton R L. Recent developments in Parkinson's disease. Calne DB, editor. MacMillan, New Jersey 1987; pp 153-63.
 17. Hoehn M M, Yahr M D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
 18. Signoret J, Whiteley A. A memory battery scale. *International Neuropsychological Society Bulletin* 1979; 2-26.
 19. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale-revised. The Psychological Corporation, New York 1981.
 20. Fornazzari L, Cumsille F, Quevedo F, Quiroga P, Rioseco P, Klaasen G, *et al.* Spanish validation of the syndrome kurztest (SKT). *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15: 211-5.
 21. Reitan R M. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8: 271-6.
 22. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621-6.
 23. Stroop J. Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *Journal of Experimental Psychology* 1935 (18).
 24. Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie* 1941; 28: 286-340.
 25. Osterrieth P A. Le test de copie d'une figure complexe: contribution a l'étude de la perception et de la memoire. *Archive de Psychologie* 1944; 30: 296-356.
 26. Stamenovic J, Duric, Dordevic G, Duric V. The correlation between neuropsychological and neurophysiological parameters in early stages of Parkinson's Disease. *Medicine and Biology* 2005; 12: 104-12.
 27. Lewis J G, Dove A, Robbins T, Barrer R, Owen A. Cognitive Impairment in Early Parkinson's Disease are accompanied by Reduction in activity in Frontostriatal Neural Circuitry. *The Journal of Neuroscience* 2003; 23: 6351-6.
 28. Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R. Attention to action in Parkinson's disease. Impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 2002; 125: 276-89.
 29. Vingerhoets S, verleden S, Santens P, Miatton M, De Reuck J. Short Report: Predictors of cognitive impairment en advanced Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 793-6.

Correspondencia:

Jorge Michalland Byxbee

Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias,
Pontificia Universidad Católica de Valparaíso.

Avda. El Bosque 1290, Sta. Inés,

Viña del Mar, Chile.

Fax: 56-32-2274395

E-mail: jmichalland@yahoo.com