

UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA

Escuela Internacional de Doctorado



Tesis Doctoral

**Doctorado en Biotecnología, Medicina y
Ciencias Biosanitarias**

**“La velocidad de procesamiento de la información y su
implicación en la rehabilitación del equilibrio en la
Enfermedad de Párkinson”**

Doctorando: Aida Arroyo Ferrer

Director: Dr. Juan Pablo Romero Muñoz PhD.

Pozuelo de Alarcón, 2022

A mis padres, hermanos y a ti, Antonio

Agradecimientos

Quería dedicar estas líneas a agradecer a todas las personas que me han ayudado a llegar hasta aquí.

A Juan Pablo Romero, director de esta tesis y amigo, gracias por confiar en mí y darme la oportunidad de llegar hasta aquí, gracias por tus consejos, tu apoyo, tanto en lo personal como en lo profesional y por todo lo que me has enseñado, sin ti todo esto hubiera sido imposible.

A mis compañeros, Fran y Yeray, por la amistad y el apoyo que me han dado estos años, la ayuda y esos audios eternos que lo mejoraban todo y, sobre todo, por estar siempre ahí. Seguiremos remando juntos.

A Laura, por toda la ayuda que me ha dado en este tiempo juntas, gracias por ayudarme con el inglés y con todo lo demás.

A Ana María, cuya tesis doctoral está también a punto y con la que he pasado todo este proceso, por el apoyo que me ha dado, la amistad y esas llamadas en el momento justo que me alegraban el día.

A Begoña, por enseñarme tanto de este fascinante mundo, esas charlas en tu despacho eran lo mejor.

A Elena Muñoz, muchas gracias por todo, me has mostrado y enseñado mucho y gracias por ser tan fácil trabajar contigo.

A Marcos Ríos, José Periañez y Genny Lubrini por poner el germen de esta tesis doctoral, sin vosotros no hubiera sido posible. Me habéis enseñado mucho y mi agradecimiento va mucho más allá de lo meramente profesional, me habéis dedicado vuestro tiempo y habéis estado siempre que os he necesitado, muchísimas gracias por todo.

Por último, quisiera dar las gracias a mis amigos y familiares, esos que creyeron que una chica que dejó el instituto y empezó a trabajar con 16 años podía llegar hasta aquí, que aguantaron mis días malos, que cuando dije que no podía más, ellos me empujaron a seguir, a ellos, gracias por existir.

Publicaciones y participación en congresos nacionales e internacionales:

Publicaciones:

- Arroyo, A.; Periañez, J.A.; Ríos-Lago, M.; Lubrini, G.; Andreo, J.; Benito-León, J.; Louis, E.D.; Romero, J.P. Components Determining the Slowness of Information Processing in Parkinson's Disease. *Brain Behav.* 2021, 11, e02031, doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.2031>.
- Arroyo-Ferrer, A.; Andreo, J.; Periañez, J.A.; Ríos-Lago, M.; Lubrini, G.; Herreros-Rodríguez, J.; García-Caldentey, J.; Romero, J.P. Computerized Simple Reaction Time and Balance in Nondemented Parkinson's Patients. 2021, 1–7, doi:10.1159/000517437.
- Arroyo, A.; Arroyo-Ferrer, A.; Sánchez-Cuesta, F.J.; González-Zamorano, Y.; Castillo, M.D. del; Sastre-Barrios, C.; Ríos-Lago, M.; Romero, J.P. Validation of Cognitive Rehabilitation as a Balance Rehabilitation Strategy in Patients with Parkinson's Disease: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Medicina (Mex.)* 2021, doi:10.3390/medicina57040314.

Congresos:

LXX Reunión anual Sociedad Española de Neurología, Sevilla 20-24 octubre 2018

- Comunicación oral: Relación de la velocidad de procesamiento cortical con la estabilidad postural de los pacientes con enfermedad de Parkinson no dementes Arroyo Ferrer, Aida., Periañez Morales, José Antonio., Andreo Jover, Jorge., Cortés Jiménez, Verónica., Ríos Lago, Marcos., Serrano López, Pedro., & Romero Muñoz, Juan Pablo
- Comunicación oral: Evaluación de la velocidad de procesamiento cortical como marcador evolutivo de la enfermedad de Parkinson. Arroyo Ferrer, Aida., Periañez Morales., José Antonio; Andreo Jover, Jorge., Cortés Jiménez, Verónica., Ríos Lago, Marcos., Lubrini, Genny., Serrano Moreno, Juan Ignacio., del Castillo Sobrino, María Dolores., Roncón De Lima, Eduardo., & Romero Muñoz, Juan Pablo.

International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Niza 22-26 September 2019

- Poster: Identifying perceptual, motor and cognitive components contributing to the slowness of information processing in Parkinson's disease and the implication in the quality of life. Arroyo Ferrer, Aida., Andreo Jover, Jorge., Periañez Moreno, José Antonio., Lubrini, Genny., Ríos Lago, Marcos., & Romero Muñoz, Juan Pablo. (2019). *IN Movement Disorders*, 34 (780).
- Poster: Relationship of cognitive processing speed with postural stability in non-demented Parkinson's disease patients. Andreo Jover, Jorge., Arroyo Ferrer, Aida., Periañez Morales, José Antonio., Serrano López, Pedro., Lubrini, Genny., Ríos Lago, Marcos., & Romero Muñoz, Juan Pablo.

International Neuropsychological Society Congress, Barcelona 6-8 Julio 2022

- Poster: Cognitive Rehabilitation Improves Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease. Arroyo Ferrer, Aida., González Zamorano, Yeray., Sánchez Cuesta, Francisco José., Valenzuela López, Laura., & Romero Muñoz, Juan Pablo

Resumen.....	13
Abstract... ..	15
Índice de tablas.....	17
Índice de figuras	19
Abreviaturas.....	21
1 INTRODUCCIÓN	25
1.1 ENFERMEDAD DE PÁRKINSON.....	25
1.1.1 Etiología.....	26
1.1.2 Fisiopatología.....	27
1.1.3 Manifestaciones clínicas	34
1.1.4 Diagnostico	35
1.1.5 Estadios en la enfermedad de Parkinson	39
1.1.6 Tratamiento farmacológico.....	39
1.2 PERFIL COGNITIVO Y PSICOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD DE PÁRKINSON.....	41
1.2.1 Perfil cognitivo en la enfermedad de Párkinson.....	41
1.2.2 Velocidad de procesamiento de la información en la EP	46
1.2.3 Rehabilitación cognitiva en la EP	47
1.2.4 Neuropsiquiatría en la enfermedad de Párkinson.....	48
1.3 ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO EN LA EP	48
1.3.1 Alteraciones del equilibrio y riesgo de caídas.....	48
1.3.2 Limitaciones farmacológicas	49
1.3.3 Rehabilitación del equilibrio.....	49
1.4 RELACIÓN COGNICIÓN/EQUILIBRIO EN LA EP.....	50
1.4.1 Fisiopatología de la interacción	50
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
2.1 HIPÓTESIS Y OBJETIVO 1.....	53
2.2 HIPÓTESIS Y OBJETIVO 2.....	54
2.3 HIPÓTESIS Y OBJETIVO 3.....	54

3 OBJETIVO 1: Demostrar si la presencia de una velocidad de procesamiento de información lenta es un fenómeno generalizado o hay un deterioro específico en componentes únicos del procesamiento de información en pacientes con EP. . 57

3.1 MÉTODO Y MATERIALES.....	57
3.1.1 Participantes.....	57
3.1.2 Diseño y procedimientos experimentales.....	57
3.1.3 Análisis estadístico.....	60
3.2 RESULTADOS.....	61
3.2.1 Demográficos.....	61
3.2.2 Tiempos de reacción.....	62
3.2.3 Precisión.....	65
3.3 DISCUSIÓN.....	65

4 OBJETIVO 2: Determinar la relación de la velocidad de las fases iniciales del procesamiento de la información con las variables clínicas, evolutivas y del equilibrio en la EP..... 69

4.1 MÉTODO Y MATERIALES.....	69
4.1.1 Participantes.....	69
4.1.2 Diseño y procedimientos experimentales.....	69
4.1.3 Análisis estadístico.....	71
4.2 RESULTADOS.....	71
4.2.1 Demográficos.....	71
4.2.2 Correlaciones.....	72
4.2.3 Análisis de regresión lineal.....	73
4.3 DISCUSIÓN.....	73

5 OBJETIVO 3: Realizar un ensayo clínico aleatorizado, paralelo y controlado para validar un protocolo de rehabilitación de la atención sostenida y la velocidad de procesamiento de la información en pacientes con enfermedad de Parkinson que mejore el equilibrio de estos pacientes. 77

5.1 MÉTODO Y MATERIALES.....	77
5.1.1 Participantes.....	77
5.1.2 Diseño y procedimientos experimentales.....	78
5.1.3 Análisis de datos.....	82
5.2 RESULTADOS.....	82

5.2.1 Demográficos.....	82
5.2.2 Variables clínicas	83
5.2.3 Variables Neuropsicológicas	87
5.3 DISCUSIÓN	100
6 DISCUSIÓN GENERAL.....	103
6.1 Relevancia y aplicación de los resultados.....	104
6.2 Limitaciones del estudio	105
7 CONCLUSIONES	107
8 REFERENCIAS	109
9 APÉNDICES	125
APÉNDICE A	125
APÉNDICE B	126
10 ANEXOS: Artículos Publicados	129

Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, se caracteriza por síntomas motores como la rigidez y el temblor, pero también conviven con otros síntomas no motores como la inestabilidad postural que repercuten en la calidad de vida de los pacientes.

La velocidad de procesamiento de la información (VPI) está en la base de las funciones cognitivas. A través de tareas de tiempos de reacción quisimos comprobar si los pacientes con EP tenían una VPI más lenta que los controles sanos y cuáles eran los componentes de la VPI que estaban implicados en el enlentecimiento del procesamiento de la información. Los resultados de este primer estudio fueron que los pacientes con EP eran más lentos que los controles sanos, pero solo el componente de percepción-alerta parecía estar implicado en una VPI más lenta.

En segundo lugar, se quiso ver la relación de la VPI en la EP con las variables clínicas y la estabilidad postural en pacientes con EP. Para ello se correlacionó el tiempo de reacción simple, el test del empujón, los límites de estabilidad, los años de enfermedad y edad, encontrando que los pacientes con un tiempo de reacción mayor también tenían peor estabilidad postural y todo ello estaba relacionado con los años de duración de la enfermedad, pero no con la edad del paciente.

Con los resultados obtenidos en los dos primeros estudios, se creó un protocolo de intervención neuropsicológica en la cual los pacientes recibirían durante 4 semanas, 3 sesiones a la semana de rehabilitación cognitiva centrada en la mejora de la VPI y la atención. El objetivo era que, si hay una relación entre la VPI y la estabilidad postural, el entrenamiento cognitivo, mejoraría el equilibrio en los pacientes con EP. Para ello se hicieron dos grupos pareados en edad, sexo y estadio de la enfermedad, cada uno de los grupos realizó la terapia en un diseño cruzado, el grupo A la recibió tras la medición inicial, mientras el grupo B la recibió tras la segunda medición de resultados.

Los resultados del último estudio indicaron que, los pacientes con EP mejoraron el equilibrio tras la terapia cognitiva.

La VPI parece ser más lenta en los pacientes con EP, la relación de esta con el equilibrio nos abre la puerta a intervenciones eficaces para la mejora de la estabilidad postural centradas en la rehabilitación cognitiva.

Abstract

Parkinson's Disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease, it is characterized by motor symptoms such as rigidity and tremor, but they also coexist with other non-motor symptoms such as postural instability that affect the quality of life of patients.

The information processing speed (IPS) is at the base of cognitive functions, through reaction time tasks. The objective was to verify if the patients with PD had a slower information processing speed than the healthy controls and what were the components of the IPS were implicated in slowing down information processing. The results of this first study were that PD patients were slower than healthy controls, but only the perception-alertness component seemed to be involved in slower IPS.

Second, an attempt was made to see the relationship of IPS in PD with clinical variables and postural stability in patients with PD. For which simple reaction time, push test, stability limits, and years were correlated number of years with the disease, finding that patients with a longer reaction time also had worse postural stability and all this was related to the years of duration of the disease, but not to the age of the patient.

With the results obtained in the first two studies, a neuropsychological intervention protocol was created in which patients will receive for 4 weeks, 3 sessions a week of cognitive rehabilitation focused on improving IPS and attention. The objective was that, if there is a relationship between IPS and postural stability, cognitive training would improve balance in PD patients. Two groups were made that were matched in age, sex, and stage of the disease, each of the groups performed the therapy, but at different times, group. A received it after the initial measurement, while group B received it after the second. Results measurement.

The results of the latest study indicated that PD patients improved their balance after cognitive therapy.

IPV seems to be slower in patients with PD, and its relationship with balance opens the door to effective interventions to improve postural stability focused on cognitive rehabilitation.

Índice de tablas

Tabla 1.1: Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB).

Tabla 1.2: Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para el Trastorno Neurocognitivo Menor

Tabla 1.3: Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para el Trastorno Neurocognitivo Mayor

Tabla 3.1: Medias (Desviación estándar) de las características clínicas y demográficas de los participantes

Tabla 3.2: Medias (Desviación estándar.) de los tiempos de Reacción (TR) en milisegundos y el porcentaje de respuestas correctas en las tareas de tiempos de reacción

Tabla 4.1: Medias (desviación estándar) de los datos demográficos y clínicos de los participantes y medias (D.E.) de límites de estabilidad (LOS) y tiempos de reacción (TR) en milisegundos y porcentaje de respuestas correctas (% correctas) para las tareas de TR

Tabla 4.2: Correlaciones entre la evaluación de la estabilidad y las tareas informatizadas.

Tabla 4.3: Correlaciones entre variables clínicas, LOS y tiempos de reacción

Tabla 5.1: Criterios de Inclusión y exclusión.

Tabla 5.2: Medias y desviación estándar de los datos demográficos y clínicos de los participantes

Tabla 5.3: Medias y desviación estándar de las variables clínicas analizadas.

Tabla 5.4: Medias y desviación estándar de las variables neuropsicológicas analizadas.

Tabla 5.5: Medias y desviación estándar de los errores en las variables neuropsicológicas analizadas.

Tabla A: Supuestos estadísticos de los análisis realizados

Índice de figuras

Figura 1.1: Resumen esquemático de los circuitos de procesamiento de información.

Figura 1.2: Diagrama esquemático de los circuitos de los ganglios basales.

Figura 1.3: Resumen esquemático del modelo clásico de los ganglios basales.

Figura 1.4: Circuitos de los ganglios basales.

Figura 1.5: Esquema anatomofuncional de los circuitos de los ganglios basales.

Figura 1.6: Elección tratamiento del EP en fase inicial

Figura 3.1: Ejemplos de las secuencias de estímulos en las tareas TRS, TRS-SART, TRE y TRE-Búsqueda.

Figura 3.2: Descripción de los componentes del procesamiento de la información evaluados por las tareas de TR

Figura 3.3: Comparación entre tiempos de reacción (milisegundos) de controles sanos con pacientes con EP

Figura 3.4: Comparaciones entre pacientes con enfermedad de Parkinson y controles sanos en diferentes componentes de la vía de estímulo-respuesta (motor, perceptual-alerta, inhibición de la estrategia de respuesta, decisional, búsqueda visual y control de interferencia).

Figura 5.1: Representación esquemática de los procedimientos experimentales del estudio

Figura 5.2: Resultados UPDRS III

Figura 5.3: Resultados Pull-Test

Figura 5.4: Resultados LOS

Figura 5.5: Resultados LOS-TIME

Figura 5.6: Resultados BBS

Figura 5.7: Resultados TMT-A

Figura 5.8: Resultados TMT-B

Figura 5.9: Número de Errores TMT-B

Figura 5.10: Resultados TMT B-A

Figura 5.11: Resultados Stroop Palabra

Figura 5.12: Resultados Stroop Color

Figura 5.13: Número de Errores Stroop PC

Figura 5.14: Resultados Stroop PC

Figura 5.15: Resultados Interferencia Stroop

Figura 5.16: Resultados Clave de Números

Figura 5.17: Número de Errores Clave de Números

Figura 5.18: Resultados Búsqueda Símbolos

Figura 5.19: Número de Errores Clave de Números

Figura 5.20: Número de Errores Búsqueda Símbolos

Figura 5.21: Resultados Campanas Bell

Figura 5.22: Número de omisiones Campanas Bell

Figura B: Descripción de las tareas empleadas en el protocolo de intervención

Abreviaturas

5-HT	Serotonina
ACh	Acetilcolina
AD	Agonistas dopaminérgicos
ANCOVA	Análisis de la covarianza (ANCOVA por sus siglas en inglés).
ANOVA	Análisis de la varianza (ANOVA por sus siglas en inglés).
APA	Asociación Americana de Psiquiatría
AVD	Actividades de la vida diaria
BBS	Escala equilibrio de Berg (BBS por sus siglas en inglés).
BDI	Inventario de depresión de Beck (BDI por sus siglas en inglés).
C	Color
Cov	Covarianza
CTIP	Computerized Information Processing Testing.
D1	Receptor D1 de dopamina
D2	Receptor D2 de dopamina
DA	Dopamina
DALY	Dissability-adjusted life years
DCL-EP	Deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Párkinson
DE	Desviación estándar
DSM-5	Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales Versión 5 ^a
Dur, Estim	Duración del Estímulo
DYN	Dinorfina
EFNS/MDS-ES	Scientist Panel on Parkinson's Disease and other movement disorders
ENK	Encefalina
EP	Enfermedad de Párkinson
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FFEE	Funciones Ejecutivas
FOG	Congelación de la marcha (FOG por sus siglas en inglés)
FT	Finger Tapping
GDNF	Factor neurotrófico derivado de la Glia (GDNF por sus siglas en inglés)
Glu	Glutamato
GPe	División externa del globo pálido
GPi	División interna del globo pálido
Hom Reg	Homogeneidad de la regresión
HY	Escala de Hoehn-Yahr
IBM Corp	International Business Machines Corporation.
IBZM	Yodobenzamina
ICOMT	Inhibidores de la Catecol-O-Metiltransferasa
IMAOB	Inhibidores de la monoaminoxidasa B
Int	Interferencia
ISI	Intervalo Inter-Estímulos.
JGC	Juan García Caldentey
JHR	Jaime Herreros Rodríguez
JPR	Juan Pablo Romero
LC	Locus ceruleus
LCD	Pantalla de cristal líquido (LCD por sus siglas en inglés)
L-DOPA	Levodopa
LEDDs	Dosis equivalente de L-DOPA (LEDDs por sus siglas en inglés).
LOS	Límites de la estabilidad (LOS por sus siglas en inglés).
M	Medición
MDS	Sociedad Internacional del Parkinson y los trastornos del movimiento (MDS por sus siglas en inglés)
MoCA	Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA por sus siglas en inglés)

MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
mRs	Escala modificada de Rankin (mRS por sus siglas en inglés)
NA	Noradrenalina
NPs	Neuropsicológicos
NR	Núcleos del rafe
NST	Núcleo subtalámico
p	Probabilidad
P	Palabra
PC	Palabra por Color
PD	Parkinson's Disease (Enfermedad de Párkinson)
PET	PET: tomografía por emisión de positrones
PNN	Núcleo pedunculo pontino
PT-UPDRS III	Ítem Pull-test de las Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson III (PT-UPDRS III por sus siglas en inglés).
r	Índice de correlación de Pearson.
RCM	Riesgo cognitivo motor
RLS	Síndrome de las piernas inquietas
rs	Índice de correlación de Spearman
SC	Colículo superior
SEN	Sociedad Española de Neurología
Sig	Significación
SNc	Sustancia negra pars compacta
SNCA	Gen que codifica la α -sinucleína
SNr	Sustancia negra pars reticulada
SP	Sustancia P
SPECT	Tomografía por emisión de fotón único
SPIRIT	Standard Protocol items: Recommendations for Interventional Trials.

SPSS	Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS por sus siglas en inglés).
STN	Núcleo subtalámico
SUGT	Stand up and go test
TCS	Tubérculos cuadrigéminos superiores
TMT	Trail Making Test
TR	Tiempos de Reacción
TRE	Tiempo de Reacción de Elección
TRE- Búsqueda	Tiempo de Reacción de Elección-Búsqueda
TRS	Tiempo de reacción simple
TRS-SART	TRS-SART: Tiempo de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test.
UK-PDSSB	Banco Nacional de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Párkinson del Reino Unido
UPDRS III	Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson III (UPDRS III por sus siglas en inglés).
VPI	Velocidad de procesamiento de la información.
WAIS	Escala de Inteligencia Wechsler Adultos (WAIS por sus siglas en inglés).

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD DE PÁRKINSON

La enfermedad de Párkinson (EP), es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común tras la enfermedad de Alzheimer. En España, el último informe del Instituto Nacional de Estadística informó de 137.700 pacientes con EP con una duración de al menos seis años, de ellos, el 45% eran varones y el 55% mujeres [1]. Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), solo en España existen al menos entre 120.000-150.000 pacientes afectados de enfermedad de Parkinson y cada año se diagnostican 10.000 nuevos casos de los cuales, el 70% son de pacientes con más de 65 años y el 15%, tienen menos de 50. Siguiendo esta tendencia, se espera que para el 2050 se tripliquen los casos de enfermedad de Parkinson en España [2].

La prevalencia en las regiones más industrializadas como Estados Unidos y Europa, oscila entre el 0.3% y el 1% con una incidencia anual entre el 0,8 y el 1,8% de personas al año, siendo menor en Asia, Latinoamérica y África, en este último continente la prevalencia es especialmente baja por razones no conocidas de momento [3,4]. El crecimiento y el envejecimiento de la población puede estar detrás del aumento de la incidencia en el mundo aumentando un 22% entre 1990 y 2016 llegando a los 6,1 millones de pacientes en todo el mundo [5].

El Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España calcula un coste directo o indirecto derivado de la EP en el sur de Europa en torno a 8640€ semestrales por paciente, siendo el tratamiento farmacológico el de mayor contribución [6]. A nivel social, la discapacidad, mortalidad prematura, cuidados, tratamientos y el entorno social y familiar, elevan la “carga de la enfermedad” encontrando valores de DALY (Dissability-adjusted life years) [7], o años perdidos en España, igual a 84 por 100.000 habitantes. Cabe mencionar el impacto sobre los cuidadores, el aumento de la discapacidad y la gravedad de la enfermedad, empeora el bienestar psicológico de los cuidadores [8].

La EP fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817 en un monográfico llamado “La Parálisis del Agitante”. En la publicación, se describían los síntomas típicos de la enfermedad como el temblor de reposo, la festinación de la marcha y los cambios en la postura observados en seis sujetos que conoció mientras caminaba [5]. Ahora se conoce que esta es una enfermedad de naturaleza neurodegenerativa caracterizada por la reducción de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra.

1.1.1 Etiología

Se considera que esta enfermedad tiene una naturaleza multifactorial en la que tanto los factores ambientales, como los genéticos pueden actuar como desencadenantes o aumentar la susceptibilidad en la aparición de los cambios moleculares y funcionales que forman parte de su fisiopatología. La edad sigue siendo el factor de mayor riesgo para la EP.

1.1.1.1 Factores ambientales

El tabaquismo [9], la cafeína [10] y la actividad física [11] pueden presentar un papel protector reduciendo el riesgo de desarrollar EP, por el contrario, la exposición a pesticidas, aceites, metales pesados, dispepsia y la anestesia general, pueden aumentar el riesgo de padecerla [12].

La posible asociación de la EP con los agentes tóxicos se descubrió en 1983 cuando se relacionó la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) con la degeneración de la vía nigro-estriatal, los pacientes a los que se les inyectó un fármaco contaminado por la MPTP desarrollaron síntomas compatibles con la EP [13]. Otros estudios epidemiológicos mostraron la posible relación entre pesticidas como la rotenona y el agotamiento dopaminérgico en modelos animales, así como otros pesticidas [14,15].

1.1.1.2 Factores genéticos

La EP es un trastorno idiopático, pero en un porcentaje de los casos (10-15%), existen antecedentes familiares y otro 5% tiene herencia mendeliana [16]. Los factores genéticos incrementan el riesgo de padecer la enfermedad y suelen estar presentes en familias con varios parientes afectados y son habitualmente cuadros de inicio temprano y síntomas atípicos [17].

Los genes involucrados en el aumento del riesgo de causar la enfermedad se han denominado "PARK", aunque la participación de algunos de ellos no haya sido confirmada, las causas genéticas deben sospecharse sobre todo en pacientes de inicio juvenil o sintomatología atípica. Las mutaciones de los genes autosómicos presentes en la mayoría de los pacientes de inicio temprano son las siguientes:

- Parkin: recesivo, alteración ubiquitinación y degradación por proteasoma que deriva en acumulación de proteínas o muerte celular. Presente en el 77% de los pacientes menores de 20 años, y en un 15% de pacientes con inicio temprano [18].
- PINK1: recesivo, disfunción mitocondrial y segunda causa de EP de origen genético [18].

- DJ-1 (PARK2, 6, 7, recesivo, alteración de la protección oxidativa mitocondrial) [19].
- La mutación PARK8 o LRRK2 es la mutación más común asociada a una herencia autosómica dominante causando entre el 3-40% de los casos familiares. Produce una fosforilación alterada de las proteínas tau y alfa-sinucleína [20].
- SNCA: EP autosómica dominante con acumulación de alfa-sinucleína.

Existen otros genes a los que se les ha atribuido una función en la patogenia de la enfermedad, pero aún se desconocen todos sus aspectos. Entre ellos, PLAG2G, FBX07, ATP13a2, UCHL1, GIGYF2, HTRA2, EIF4G1, PARK3, PARK10 y PARK12). Finalmente se han descrito seis genes adicionales como factores de riesgo en la enfermedad de Parkinson esporádica (GBA, MAPT, BST1, PARK16, GAK y HLA) [21].

1.1.2 Fisiopatología

1.1.2.1 Base Anatómica

La enfermedad de Parkinson está caracterizada por la muerte selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cerebro. La sustancia negra forma parte de los ganglios basales que se localizan en la profundidad de la sustancia blanca cerebral y se dividen en dorsales (estriado, globo pálido externo, globo pálido interno, núcleo subtalámico y sustancia negra, dividida a su vez en porción compacta y porción reticulada) y ventrales (sustancia innominada, el núcleo basal de Meynert y el núcleo accumbens) [22].

Estas estructuras son responsables de la regulación del movimiento, ayudando a iniciar y suavizar los movimientos musculares voluntarios, a suprimir los movimientos involuntarios, y a coordinar los cambios de postura [23], sus lesiones originan trastornos del movimiento que suelen denominarse trastornos extrapiramidales [23,24].

Los ganglios basales participan en cinco circuitos paralelos de procesamiento de la información; un circuito motor, un circuito oculomotor, un circuito prefrontal dorsolateral, un circuito orbitofrontal lateral, y un circuito cingulado anterior. El circuito motor está implicado en la regulación del movimiento y la actividad preparatoria [25]. De manera complementaria, el circuito oculomotor regula los estímulos recibidos en el córtex visual primario [26]. Los circuitos prefrontales dorsolateral y orbitofrontal lateral originan el circuito asociativo, que regula las funciones ejecutivas [27]. El circuito cingulado anterior forma parte del sistema límbico y está implicado en la regulación del comportamiento dinámico y de funciones cognitivas complejas, tales como emociones, planteamiento de decisiones, empatía o control de los impulsos [28].

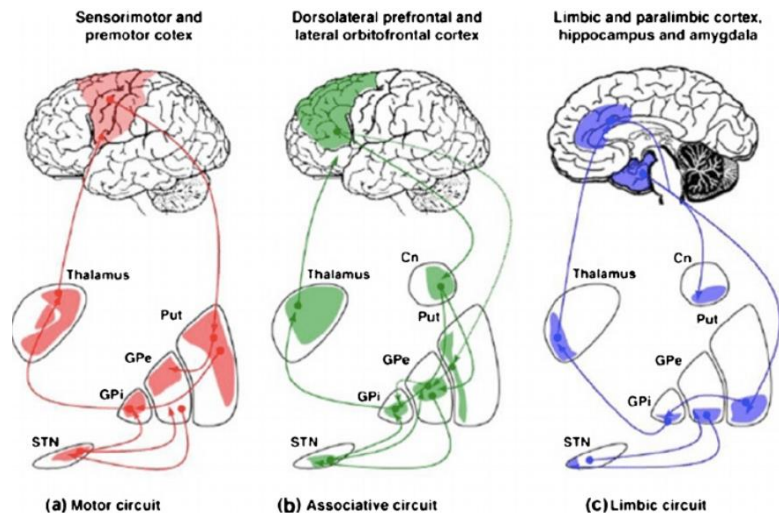


Figura 1.1: Resumen esquemático de los circuitos de procesamiento de información. El circuito motor y el circuito oculomotor están implicados en la actividad preparatoria y la regulación del movimiento. El circuito asociativo se origina en el córtex prefrontal dorsolateral y en el córtex orbitofrontal lateral, y está implicado en la ejecución de la acción. El circuito cingulado anterior forma parte del sistema límbico y regula las funciones cognitivas complejas y el comportamiento dinámico [29].

El estriado recibe una importante aferencia dopaminérgica (DA) desde la sustancia negra pars compacta (SNc) y el hipotálamo. Además, recibe aferencias excitatorias procedentes del córtex y del tálamo [30–32]. Sus principales eferencias inhibitorias son hacia la división externa del globo pálido, la división externa del globo pálido y SNr [33].

El globo pálido, de manera similar al estriado, se halla separado en dos núcleos. El núcleo posicionado de manera lateral se denomina división externa del globo pálido (GPe), mientras que el núcleo posicionado en el medio se denomina segmento interno del globo pálido (GPi). Ambos segmentos reciben aferencias inhibitorias del estriado y aferencias excitatorias del núcleo subtalámico (STN). A su vez, presentan eferencias inhibitorias hacia el STN y el tálamo [30,33].

El núcleo subtalámico se sitúa de manera ventral al tálamo. El STN recibe aferencias inhibitorias del GPe, y posee proyecciones excitatorias hacia el GPe, GPi y la sustancia negra pars reticulada. Además, recibe aferencias excitatorias del córtex cerebral [24,30].

La sustancia negra se compone de un clúster difuso y compacto de neuronas, situado de manera dorsal al pedúnculo cerebral en el mesencéfalo ventral. La sustancia negra pars compacta (SNc) proyecta una eferencia excitatoria al estriado, mientras que la sustancia negra pars reticulada (SNr) proyecta eferencias inhibitorias hacia el tálamo y colículo superior, y recibe aferencias excitatorias del STN e inhibitorias del estriado. [30,34].

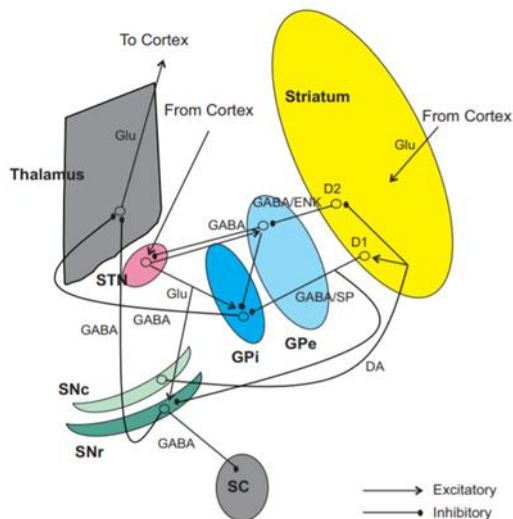


Figura 1.2: Diagrama esquemático de los circuitos de los ganglios basales. Nota: GPe, segmento externo del globo pálido; GPi, segmento interno del globo pálido; SC, colículo superior; SNc, sustancia negra pars compacta; SNr, sustancia negra pars reticulada; STN, núcleo subtalámico; DA, dopamina; D1, receptor D1 de dopamina; D2, receptor D2 de dopamina; Glu, glutamato; ENK, encefalina; SP, sustancia P [30].

El caudado, putamen y núcleo accumbens (estructura subcortical de la zona ventral del estriado) son considerados núcleos de entrada. A través de ellos, la información cortical ingresa en el sistema de los ganglios basales para su procesamiento. El correcto funcionamiento de los ganglios basales requiere la liberación de dopamina en dichos núcleos. El GPi y la SNr constituyen los principales núcleos de salida. Además, existen núcleos intrínsecos localizados entre los núcleos de entrada y de salida, tales como el GPe, el STN y la SNc [33,35].

A través de los núcleos de salida, los ganglios basales inervan el tálamo, el colículo superior del mesencéfalo y el núcleo pedunculopontino [29,30,36].

- Por medio del tálamo, los ganglios basales regulan el movimiento, las sensaciones y el procesamiento de información cognitiva [36].
- A través del colículo superior, se modifican movimientos de la cabeza y los ojos [28,29].
- A través del núcleo pedunculopontino, se regula el procesamiento de la médula espinal y diversos aspectos de locomoción y control postural. [30,32,37,38].

El modelo clásico propuesto hace más de dos décadas muestra el flujo de información a través de los ganglios basales y de vuelta al córtex por medio de dos vías principales con efectos opuestos para el movimiento. Dicho modelo muestra las conexiones estriado-palidales vía proyecciones directas e indirectas [33].

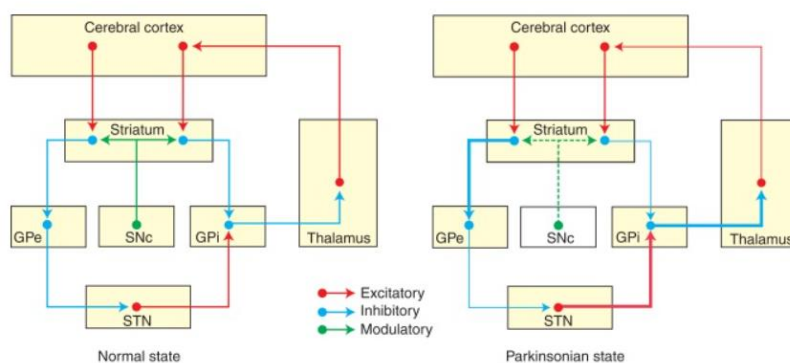


Figura 1.3: Resumen esquemático del modelo clásico de los ganglios basales. El circuito motor se compone de una proyección corticoestriatal, dos sistemas de proyecciones estriado-fugales que originan las vías directa e indirecta, y las proyecciones eferentes pálido-corticales que cierran el bucle. El grosor de las flechas representa el estado funcional de un determinado circuito. De tal forma, las flechas gruesas indican vías hiperactivas, mientras que las estrechas indican hipoactividad [33].

La activación de neuronas gabaérgicas espinosas medias de la vía directa inhiben la actividad tónica GPi/SNr, induciendo una pausa neuronal. Al mismo tiempo, la activación de las neuronas espinosas medias en la vía indirecta inhibe a las neuronas GPe, seguido de la desinhibición o activación del núcleo subtalámico, lo cual excita a las neuronas GPi/SNr. Debido a la asociación de las pausas en la actividad neuronal con la ocurrencia de una acción, y la asociación de las descargas neuronales con la parada de un movimiento, la vía directa e indirecta se entendían como sistemas funcionales de proyección opuestos que facilitan o inhiben los movimientos, respectivamente. En concordancia con esto, la depleción dopaminérgica reduce la introducción de las neuronas espinosas medias en la vía directa, y aumenta la activación de circuitos indirectos, de tal forma que la reducción de inhibición GABAérgica de las neuronas de la vía directa sumado a la activación glutamatérgica del STN aumenta la actividad en el GPi/SNr. Por lo tanto, se impide la iniciación y ejecución del movimiento [33,35,39–41].

Aunque las bases del modelo clásico se han mantenido, actualmente se conoce la existencia de diversos bucles en el sistema de los ganglios basales, con múltiples interacciones de las proyecciones corticales y subcorticales con los bucles de reentrada internos. De esta manera, se constituiría una red compleja, encargada de la selección e inhibición simultánea de diversos eventos o señales [33] (Figura 4).

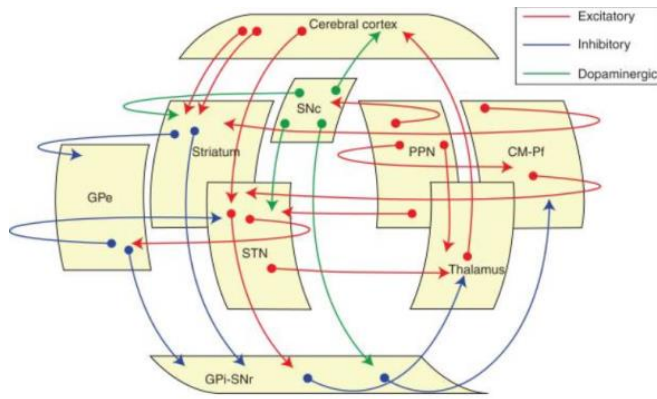


Figura 1.4: Circuitos de los ganglios basales. En la imagen se representan los principales circuitos de conexión entre los núcleos basales. Más allá de los circuitos cortico-basales o talamocorticales tradicionales, se han descrito diversos bucles transversales en los últimos años, la mayoría de ellos con un papel modulador propio [33].

En la figura 1.5 [42] se resumen las diferentes vías de activación e inhibición de los núcleos de los ganglios basales y los neurotransmisores que actúan sobre ellos.

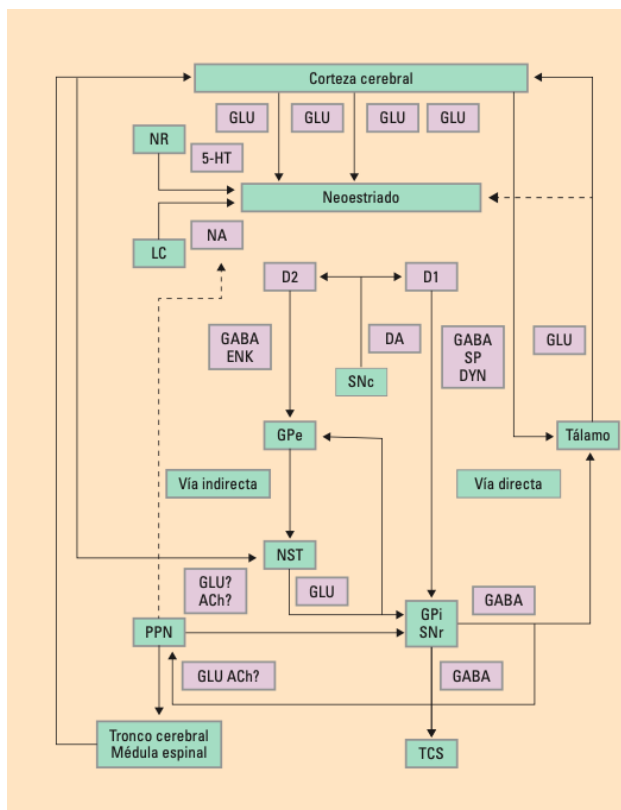


Figura 1.5: Esquema anatómico-funcional de los circuitos de los ganglios basales. Nota: ACh: acetilcolina; 5-HT: serotonina; DA: dopamina; DYN: dinorfina; ENK: encefalina; GLU: glutamato; GPe/GPi: globus pallidus externo/interno; LC: locus ceruleus; NA: noradrenalina; NR: núcleos del rafe; NST: núcleo subtalámico; PPN: núcleo pedunculopontino; SNc/SNr: sustancia negra compacta/reticular; SP: sustancia P; TCS: tubérculos cuadrigéminos superiores [42].

La dopamina es el neurotransmisor catecolaminérgico mejor representado en la fisiología de los ganglios basales. Es clave en la selección, ejecución y cambio de las conductas motoras, en el aprendizaje por reforzamiento de nuevas conductas, en la motivación, en el sistema de recompensa [22], además, participa de la comunicación neuroendocrina.

Se sintetiza a partir del aminoácido L-tirosina en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra compacta del mesencéfalo, y tanto esta síntesis como su liberación están reguladas de manera muy precisa [43]. Además, la dopamina es precursor de otros neurotransmisores tales como la noradrenalina y la adrenalina [44].

Los diferentes tipos de receptores dopaminérgicos tienen la capacidad de aumentar o reducir la función de los ganglios basales [22], ya que concilian funciones de señalización inhibitoria y excitatoria en la vía nigroestriatal y en los circuitos mesolímbicos y mesocorticales [45]. Estos receptores están acoplados a proteínas G y se han identificado 5 tipos diferentes, los cuales se clasifican en dos familias farmacológicas: los receptores de la dopamina 1 (D₁) y los receptores de la dopamina 2 (D₂) [43].

- Los receptores dopaminérgicos D₁ (subtipos D₁ y D₅): la activación de estos receptores conlleva a su vez la activación de proteínas G que estimulan la formación de AMPc mediante activación de la enzima adenililciclase. El subtipo D₁ posee una baja afinidad por la dopamina, sin embargo, la afinidad del subtipo D₅ es mayor.
- Los receptores dopaminérgicos D₂ (subtipos D₂, D₃ y D₄) inhiben la formación de AMPc, pero además activan canales de K⁺ y reducen la entrada de Ca²⁺ a través de canales dependientes del voltaje. El subtipo D₂ presenta una baja afinidad por la dopamina, mientras que el subtipo D₄ tiene una afinidad media, y el subtipo D₃ tiene una alta afinidad por el neurotransmisor.

1.1.2.2 Degeneración dopaminérgica y cuerpos de Lewi

El principal sello patológico de esta enfermedad es la aparición de los denominados cuerpos de Lewy que consisten, en gran parte, en depósitos anormales de α -sinucleína [46]. El origen del proceso neurodegenerativo dopaminérgico podría estar vinculado a varios mecanismos:

- La **disfunción mitocondrial**, evidenciada por la disminución de la actividad del complejo I de la cadena transportadora de electrones. Existen genes asociados a la enfermedad de Parkinson, como la Parkina

y PINK1, que al sufrir mutaciones dan lugar a una mayor propensión al daño por estrés oxidativo, deteriorando la homeostasis mitocondrial [47].

- La **α -sinucleína** es una proteína involucrada en el tráfico, exocitosis de las vesículas sinápticas y liberación de neurotransmisores. Se ha demostrado que mutaciones en el gen que codifica la α -sinucleína (SNCA) dan lugar a un mal plegamiento de la misma y su consiguiente agregación formando unas fibrillas que se conocen como cuerpos de Lewy. Estos cuerpos de Lewy se acumulan y dan lugar a un efecto neurotóxico [48].
- Las **alteraciones en la autofagia** podrían justificar la aparición de los depósitos intracelulares de proteínas como la α -sinucleína; además, la sobreexpresión de la α -sinucleína inhibe la proteína Rab1a que, en última instancia, frena el mecanismo de autofagia ya que se inhibe la formación del autofagosoma, bloqueando su propia degradación [49].
- La **desregulación de la homeostasis del calcio** que da lugar a la activación de la cascada de señalización, lo que conlleva la apoptosis de las neuronas [50].

Los agregados de α -sinucleína que forman los cuerpos de Lewy están asociadas con la muerte de las células productoras de dopamina, por lo que la base del tratamiento de la enfermedad de Parkinson consiste en la complementación o reemplazo de la dopamina. Sin embargo, se conoce que el sistema dopaminérgico no es el único sistema de neurotransmisores disfuncional en la enfermedad de Parkinson, ya que neurotransmisores como la serotonina, acetilcolina, y los sistemas de norepinefrina también participan de la fisiopatología de la enfermedad. Nuevos enfoques terapéuticos apuntan a estos sistemas neurotransmisores alternativos para el tratamiento de pacientes refractarios a la terapia con medicamentos basados en la dopamina [46].

La **hipótesis de Braak** [51] es uno de los modelos más extendidos para explicar la progresión neuropatológica de la enfermedad de Parkinson. Este modelo sugiere que las etapas tempranas de la enfermedad (etapas 1 y 2) comienzan en la médula y el bulbo olfativo, dando lugar a síntomas como el trastorno de sueño REM y la disminución del sentido del olfato. En las siguientes etapas (etapas 3 y 4), la patología comienza a extenderse a la sustancia negra y a otras estructuras del cerebro medio y de la base del cerebro anterior. Una vez se ha instaurado en estas áreas, comienzan a aparecer los síntomas motores clásicos de la enfermedad de Parkinson. Es la etapa en la que se suele hacer el diagnóstico clínico. A medida que la enfermedad progresa a estadios más

avanzados, la patología se va extendiendo hacia la corteza cerebral y comienzan a aparecer signos de deterioro cognitivo y alucinaciones.

1.1.3 Manifestaciones clínicas

El inicio de la enfermedad de Párkinson se caracteriza por una fase prodrómica que dura entre 4 y 6 años. Los principales síntomas que se presentan en esta fase son: dolor musculoesquelético, depresión, ansiedad, problemas gastrointestinales, principalmente estreñimiento, anosmia, trastorno del sueño REM y deterioro cognitivo leve [52–55].

Las manifestaciones premotoras como anosmia, estreñimiento, alteraciones del sueño REM, etc. se presentan cuando hay una neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas entorno al 80% en la sustancia negra [56,57].

Después de la fase prodrómica, los síntomas de la enfermedad aparecen de forma lenta. Los síntomas de la EP se pueden dividir en dos grandes grupos, los síntomas motores y no síntomas no motores [58].

Los síntomas motores cardinales en los cuales se basa el diagnóstico clínico de la enfermedad son acinesia o bradiquinesia, temblor y rigidez [59,60]:

- Temblor en reposo (4-6 Hz), es el temblor más común en la EP, afecta principalmente a las extremidades superiores y, en menor medida a las inferiores, labios, mentón y lengua. Normalmente desaparece durante el movimiento, para volver a iniciarse en el reposo. Aproximadamente el 70% de los pacientes experimentan temblor en el curso de la enfermedad.
- Rigidez, aumento del tono muscular durante el movimiento pasivo, predomina en las regiones proximales causando dolor, dificultad en la marcha y el movimiento.
- Bradiquinesia o acinesia, desde las fases iniciales de la enfermedad, aparece la acinesia o lentitud de movimiento, es el síntoma más incapacitante en la vida diaria, suele cursar con problemas en la deglución, el habla y la falta de expresión facial.
- Trastornos posturales, aunque suelen parecer en estadios avanzados de la enfermedad, algunos pacientes pueden presentarlos en etapas iniciales, conlleva que el paciente tenga alterados los reflejos posturales y mantenga una postura en flexión de miembros y tronco. Los trastornos de la postura pueden provocar caídas y trastornos de la marcha [61,62].

Los síntomas no motores se pueden clasificar en los siguientes grupos, todos ellos empeoran la calidad de vida de los pacientes [63–65]:

- Síntomas neuropsiquiátricos: Depresión, apatía, ansiedad, anhedonia, déficit de atención, alucinaciones, ilusión, delirios, demencia, comportamiento obsesivo (generalmente inducido por fármacos), comportamiento repetitivo, confusión, delirio (podría ser inducido por fármacos), ataques de pánico.
- Trastornos del sueño: Los trastornos del sueño son uno de los síntomas no motores más problemáticos, ya que afectan a entre el 55 y el 80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Entre los más comunes encontramos la fragmentación del sueño (despertar frecuente por la noche) y el despertar temprano por la mañana. Existen numerosas causas potenciales de estos despertares, pero las más comunes suelen ser la nicturia, la dificultad para darse vuelta en la cama, los calambres, los sueños vívidos o las pesadillas y el dolor (especialmente en el cuello o la espalda). El temblor también podría causar esta fragmentación del sueño, ya que, si bien desaparece durante la fase de sueño profundo, puede estar presente en la fase de sueño ligero.

Otros trastornos del sueño de relevancia son el insomnio, la somnolencia diurna con ataques de sueño, el síndrome de las piernas inquietas (RLS) y el trastorno de la conducta del sueño REM [66]. Este último resulta de gran interés, ya que se ha visto que puede aparecer hasta 8 años antes del diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, por lo que se considera un signo predictivo de la misma [67].

- Síntomas autonómicos: Trastornos de la vejiga, transpiración, hipotensión ortostática, disfunción sexual (hipersexualidad (probablemente inducida por fármacos) o impotencia), ojos secos (xerostomía).
- Síntomas gastrointestinales: Salivación, ageusia, disfagia y asfixia, reflujo, vómitos, náuseas, estreñimiento, evacuación insatisfactoria del intestino, incontinencia fecal.
- Síntomas sensoriales: Dolor, parestesia, alteración del olfato.
- Otros síntomas: Fatiga, diplopía, visión borrosa, seborrea, pérdida de peso, aumento de peso (posiblemente inducido por fármacos).

1.1.4 Diagnóstico

El diagnóstico en la EP se realiza clínicamente, aunque hay pruebas complementarias que pueden ayudar en el diagnóstico.

Los criterios diagnósticos tradicionalmente usados son los propuestos por recomendación del EFNS/MDS-ES (Scientist Panel on Parkinson's disease and other

movement disorders) que priorizaba el uso de los criterios validados del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido para el diagnóstico clínico [68,69] (tabla 1.1).

Tabla 1.1: Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)

Paso 1. Diagnóstico de parkinsonismo

- Bradicinesia
- Y al menos uno de los siguientes:
 - Rigidez muscular
 - Temblor de reposo de 4-6 Hz
 - Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Paso 2. Hallazgos que excluyen la enfermedad de Parkinson como causa del parkinsonismo

- Antecedentes de ictus repetidos y progresión del parkinsonismo
- Antecedentes de traumas craneales repetidos
- Antecedentes de encefalitis definida
- Crisis oculógiras
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
- Más de un familiar afectado
- Remisión sostenida
- Unilateralidad sintomática estricta después de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Disfunción autonómica precoz
- Demencia grave precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor o hidrocefalia comunicante en TC craneal
- Ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Exposición a MPTP

Paso 3. Hallazgos que apoyan el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (se requieren tres o más para el diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitiva)

- Inicio unilateral
- Presencia de temblor de reposo
- Curso progresivo
- Síntomas de inicio asimétrico
- Respuesta excelente (70-100%) a levodopa
- Corea grave inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa mantenida durante 5 o más años
- Curso clínico de 10 años o más
- Hiposmia
- Alucinaciones visuales

Nota: MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

En el año 2015, la Sociedad Internacional del Párkinson y los trastornos del movimiento (MDS por sus siglas en inglés), presentó la guía “Criterios diagnósticos para la enfermedad de Párkinson (MDS-PD Criteria)” (Parkinson’s Disease) [70], aunque su

uso está destinado a la investigación, ha desplazado a los criterios UK-PDSBB en la práctica clínica.

En esta guía se establecen una serie de pasos para diagnosticar la enfermedad, en primer lugar, se debe diagnosticar el parkinsonismo (bradicinesia, combinado con temblor en reposo, rigidez, o ambos) que es el cuadro clínico resultante de una disfunción en los ganglios basales y que puede tener múltiples causas, entre ellas la EP.

Una vez se establece el diagnóstico de parkinsonismo, se aplican los criterios MDS-PD para determinar si la EP es la causa del parkinsonismo. El diagnóstico puede tener varios grados de certeza, la mayor está dada por la EP clínicamente establecido y en un grado menor por los cuadros de EP clínicamente probable.

La EP clínicamente establecida se define como la presencia de parkinsonismo en ausencia de criterios de exclusión y con la presencia de dos o más criterios de soporte y ausencia de “red flags” durante los primeros cinco años de progresión.

Se definen como criterios de exclusión absolutos cuya presencia descarta la EP:

- A. Anormalidades cerebelosas
- B. Parálisis supranuclear de la mirada vertical o enlentecimiento selectivo de sacadas
- C. Diagnóstico probable de demencia frontotemporal conductual o afasia progresiva primaria dentro de los primeros 5 años de la enfermedad
- D. Signos parkinsonianos limitados a extremidades inferiores durante más de 3 años.
- E. Parkinsonismo producido por fármacos antagonistas de receptores dopaminérgicos o agentes deplecionantes de la dopamina.
- F. La ausencia de una respuesta a altas dosis de levodopa a pesar de que la gravedad de la enfermedad sea moderada.
- G. Déficit sensitivo cortical inequívoco.
- H. Estudio del sistema presináptico dopaminérgico por neuroimagen funcional normal.
- I. La documentación de una condición alternativa conocida que produzca parkinsonismo y que esté en relación plausible con los síntomas del paciente

Entre los criterios de soporte del diagnóstico se encuentran:

- A. Una respuesta clara al tratamiento dopaminérgico.
- B. Presencia de discinesias inducidas por levodopa.
- C. Temblor de reposo en una pierna.

- D. Resultado positivo de por lo menos una de las pruebas diagnósticas auxiliares que tengan al menos un 80% de especificidad para el diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos. Las pruebas que actualmente cumplen esta condición son: Déficit olfatorio y denervación simpática cardiaca documentada por gammagrafía con 123I-MIBG.

Se definen varias “red flags” o criterios de alerta que ponen en cuestión el diagnóstico de EP:

- A. Progresión rápida del trastorno de la marcha que lleve a la utilización, de forma regular, de una silla de ruedas.
- B. Una ausencia completa de progresión de los síntomas motores.
- C. Disfunción bulbar precoz.
- D. Disfunción respiratoria inspiratoria.
- E. Trastorno autonómico grave que puede incluir hipotensión ortostática o incontinencia o retención urinaria.
- F. Caídas recurrentes (antes de los 3 primeros años de evolución)
- G. La presencia de anterocolis desproporcionada o contracturas en los brazos o piernas durante los primeros 10 años de evolución.
- H. Ausencia tras los primeros cinco años de trastornos del sueño, psiquiátricos o disfunción autonómica.
- I. Signos piramidales no explicados por otra causa
- J. Parkinsonismo bilateral simétrico a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad.

El diagnóstico de la EP clínicamente probable puede hacerse si hay ausencia de criterios de exclusión absolutos o hay “red flags” pero compensadas por criterios de soporte diagnóstico.

Las técnicas de diagnóstico por imagen sirven de apoyo para excluir causas estructurales en el proceso diagnóstico [70]. Los estudios con neuroimagen funcional de la vía dopaminérgica presináptica con PET (tomografía por emisión de positrones) o SPECT (tomografía por emisión de fotón único) pueden distinguir la EP de enfermedades que parecen una EP sin parkinsonismo (temblor esencial), pero no son una herramienta cualificada para diferenciar la EP de otros parkinsonismos atípicos, el más utilizado es el β CIT para SPECT que determina la densidad del transportador de dopamina. La vía postsináptica se estudia mediante SPECT con yodobenzamina (IBZM) permite distinguir casos de EP de cuadros de parkinsonismo atípico y en el caso de la EP debe ser normal. [71].

1.1.5 Estadios en la enfermedad de Parkinson

Existen varias escalas de estadificación de la enfermedad, pero la más utilizada es la escala Hoehn y Yahr (HY), que, aunque fue desarrollada hace más de 40 años, evalúa globalmente y de manera simple la progresión de la enfermedad. La escala consta de seis niveles que van desde el estadio 0 al 5 [72]. La clasificación por estadios de la HY es la siguiente [73]:

0 - No hay signos de enfermedad.

1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.

1.5 - Afectación unilateral y axial.

2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.

2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón)

3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.

4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.

5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

1.1.6 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico en la enfermedad de Parkinson se basa en reducir los síntomas motores mediante la normalización de la neurotransmisión dopaminérgica o colinérgica. No existen en la actualidad tratamientos que detengan el proceso degenerativo o disminuyan su progresión.

Para la reducción de los síntomas se intenta restaurar los niveles de dopamina en aquellas regiones del cerebro en las que su expresión está disminuida para ello se utilizan las siguientes aproximaciones farmacológicas:

- Levodopa: La levodopa es un profármaco que actúa a nivel central, el necesaria la administración conjunta con inhibidores de la decarboxilasa periférica para evitar la transformación periférica en dopamina que impide su paso a través de la barrera hematoencefálica. Es el fármaco más eficaz de los disponibles reduciendo los síntomas motores [74–77].
- Agonistas dopaminérgicos (AD): Los fármacos agonistas de los receptores D1 y D2, presentan un efecto beneficioso para el tratamiento de la enfermedad en combinación con levodopa o solos. Se puede usar en cualquier estadio, pero se prefieren para el tratamiento de fases iniciales dado que tienen más efectos adversos cognitivos [78,79].

Actualmente se usan AD no ergóticos como el pramipexol, el ropinirol y la rotigotina [80].

- Inhibidores de la monoaminoxidasa B (IMAOB): El efecto antiparkinsoniano de la IMAOB se basa en la inhibición del catabolismo de la dopamina, incrementando su nivel en el cerebro, los principales fármacos IMAOB son la selegilina y la rasagilina, la safinamina es otro fármaco con diferentes mecanismos de acción, en el que se incluye la inhibición reversible de la MAO-B. Estos fármacos se toleran bien y tiene un efecto demostrado en todas las etapas de la enfermedad [81,82].
- Inhibidores de la Catecol-O-Metiltransferasa (ICOMT): La levodopa suele ser metabolizada por la COMT en el intestino, la inhibición de esta enzima mediante ICOMT aumenta los niveles plasmáticos y mejora las fluctuaciones motoras. Los principales fármacos ICOMT son: tolcapona, entacapona y opicapona [83,84].
- Amantadina: Este fármaco tiene múltiples mecanismos de acción como el efecto antiglutamatérgico, anticolinérgico, incremento en el número de receptores D2 y el aumento de la expresión del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) [85,86]. La liberación sostenida de amantadina reduce las discinesias producidas por la levodopa y mejora los bloqueos de la marcha [87].
- Apomorfina: La apomorfina es un fármaco agonista dopaminérgico que se administra tanto por inyección subcutánea intermitente, como continua. Normalmente se utiliza en la EP avanzada, reduciendo los tiempos en off, aunque las discinesias no mejoran significativamente [88–90] .

Siguiendo las recomendaciones de la guía oficial clínica de la enfermedad de Párkinson, en la figura 1.6, se especifica la elección del fármaco dependiendo de la etapa y repercusión funcional [91].

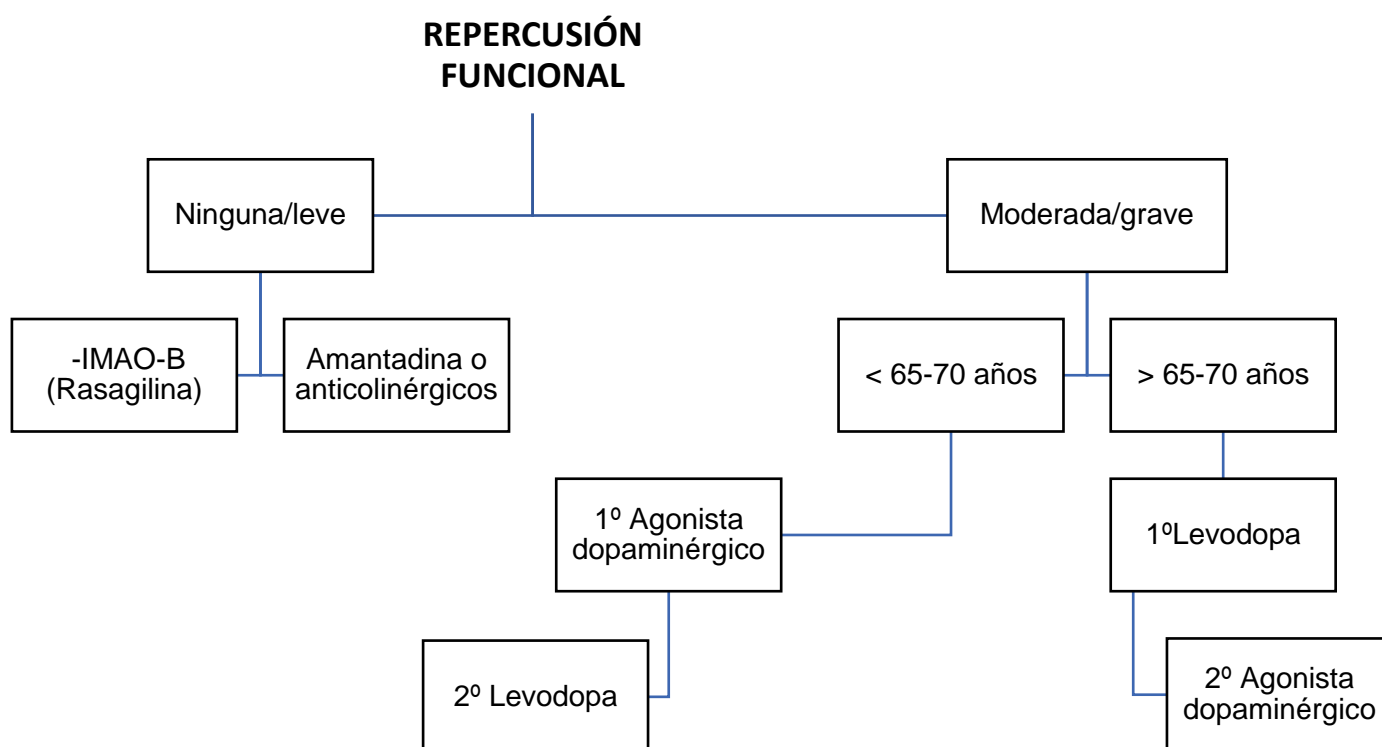


Figura 1.6: Elección tratamiento del EP en fase inicial

El tratamiento farmacológico de los síntomas no motores es importante para el manejo de los pacientes y la mejoría de la calidad de vida. Los fármacos más comunes recetados a los pacientes con EP son: antipsicóticos, antidepresivos, gabapentina, galantamina, memantina, fármacos para el estreñimiento y la disfunción urinaria, melatonina y otros fármacos para el insomnio y la somnolencia diurna y algunos anticolinérgicos [63,92].

1.2 PERFIL COGNITIVO Y PSICOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD DE PÁRKINSON

Los déficits cognitivos aparecen en la EP desde la fase prodrómica, Aproximadamente el 25% de los pacientes con EP presentan déficits cognitivos y de ellos, el 80%, desarrollarán demencia [93–95]. La depresión, apatía y ansiedad son síntomas no motores que pueden estar presentes desde las etapas iniciales [96].

1.2.1 Perfil cognitivo en la enfermedad de Párkinson

Los déficits cognitivos en la EP son una de las causas del empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes, las quejas cognitivas suelen estar presentes en todos

los estadios de la enfermedad y afectan al desempeño de las actividades de la vida diaria, incluso aunque no exista deterioro cognitivo [97].

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA), publicó en el Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) una sección denominada Trastornos Neurocognitivos, en ella se reemplazan los términos deterioro cognitivo leve por Trastorno Neurocognitivo Leve y Demencia por Trastorno Neurocognitivo Mayor. Las características de cada uno de ellos se muestran en las tablas 1.2 y 1.3 [98].

Tabla 1.2: Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para el Trastorno Neurocognitivo Menor

A. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos referidos:

1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas.

2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de una a dos desviaciones estándar por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.

B. Los déficits cognitivos son insuficientes para intervenir con la independencia (por ejemplo, Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, tareas complejas como el manejo de medicación o dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia.

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.

D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)

Tabla 1.3: Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para el Trastorno Neurocognitivo Mayor

A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los dominios cognitivos referidos:

1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas.

2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los test del rango de dos a más desviaciones estándar por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente.

B. Los déficits cognitivos son suficientes para intervenir con la independencia (por ejemplo, requieren asistencia para las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria, tareas complejas como el manejo de medicación o dinero)

C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium.

D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)

El Trastorno Neurocognitivo Mayor posee 3 estadios:

- 1.- Leve, si las dificultades son exclusivamente para las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales (dificultad para planificar la lista de la compra, en el manejo del dinero, desorientación...).
- 2.- Moderado, cuando las dificultades también incluyen las AVD básicas (confundir cubiertos, no mantener una limpieza adecuada, dificultad para vestirse y en el aseo y la ducha).
- 3.- Grave, cuando la persona es totalmente dependiente.

Los criterios para el diagnóstico de un trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Párkinson según el DSM-5 son:

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B. El trastorno aparece en el transcurso de la enfermedad de Parkinson establecida.
- C. El trastorno presenta un inicio insidioso y una progresión rápida. D. El trastorno neurocognitivo no puede atribuirse a ninguna otra afección médica ni puede explicarse mejor por otro trastorno mental.

Se debe diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve probablemente debido la enfermedad de Parkinson si se cumplen los criterios 1 y 2. Se debe diagnosticar un trastorno neurocognitivo mayor o leve posiblemente debido la enfermedad de Parkinson si solo se cumple el criterio 1 o 2, los criterios se enumeran a continuación:

1. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).
2. La enfermedad de Parkinson precede claramente al inicio del trastorno neurocognitivo.

El trastorno Neurocognitivo Leve puede estar presente desde etapas iniciales y afecta a entre un 27 al 55% de los pacientes con EP. La prevalencia del Trastorno Neurocognitivo Mayor en la EP es de entre un 40 a un 80% tras 20 años de enfermedad [93–95,99,100].

En la fase prodrómica de la enfermedad, las quejas cognitivas están presentes en muchos de los pacientes que acuden al médico [54]. Jacobs *et al* en 1995 [53] identificó la fluidez verbal en la fase preclínica de la enfermedad, como un indicador de un deterioro cognitivo más grave en fases más avanzadas de la enfermedad.

En Párkinson, el deterioro cognitivo leve (DCL-EP) o Trastorno neurocognitivo menor o leve, se caracteriza por déficits en la función ejecutiva, resolución de problemas, atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y capacidad visoespacial [52,99,101]. Estos síntomas pueden aparecer desde las etapas iniciales de la enfermedad [102], en cambio, los déficits en las habilidades visoespaciales suelen aparecer en etapas más avanzadas [103]. La predisposición a padecer DCL-EP aumenta con la edad, pero también son factores de riesgo, la edad de inicio de la enfermedad, la hiperhomocisteinemia, acumulación de beta-amiloide y tau, neuroinflamación, los años de educación y la gravedad de los síntomas motores [104,105].

La demencia o trastorno neurocognitivo mayor en la EP se caracteriza por un deterioro de la atención y las habilidades visoespaciales, así como el síndrome disejecutivo. En las primeras etapas se presentan déficits en las funciones ejecutivas, denominación, capacidad visoespacial, atención y recuperación en la memoria episódica y fluidez verbal [95,106,107]

Aarsland [95], en un estudio prospectivo de 8 años encontró que tres cuartas partes de una cohorte de pacientes con EP desarrollaron demencia, siendo las alucinaciones tempranas y el síndrome rígido-acinético dominante o mixto los predictores que se asociaron con un mayor riesgo de demencia. Estos resultados van en línea de lo encontrado por autores que observaron que los pacientes con un fenotipo motor predominantemente rígido, tenían un declive cognitivo mayor que lo pacientes con fenotipo tremórico [108,109].

1.2.1.1 Déficits de memoria en la EP

Los déficits en la memoria en la EP suelen estar relacionados con la memoria episódica (codificación, almacenamiento, consolidación y recuperación), llegando al 20% de los pacientes diagnosticados [110].

El aumento de los cuerpos de Lewy desde las áreas subcorticales a las límbicas y corticales puede justificar el desarrollo de déficits en la memoria episódica y puede dar lugar a la demencia [111], la denervación colinérgica, similar a la enfermedad de Alzheimer, en el sistema prosencéfalo basal también es un marcador del empeoramiento en la memoria en los pacientes con EP [112]. Otra posible causa del

deterioro cognitivo en la EP y su afectación en la memoria es la atrofia del hipocampo [113].

1.2.1.2 Funciones ejecutivas en la EP

La revisión y metaanálisis publicado por Kudlicka *et al* en 2011 [114] evidenció que todas las funciones ejecutivas (FFEE) parecen estar afectadas en la EP, pero la inhibición y la flexibilidad cognitiva parecen ser las más afectadas. La memoria de trabajo también está afectada en la EP pudiendo dar lugar a más déficits cognitivos [115].

El descenso del tono dopaminérgico en la vía nigroestriatal y su proyección a la corteza frontal puede ser la causa de los déficits en las FFEE [106].

1.2.1.3 Lenguaje en la EP

Los déficits en el lenguaje en los pacientes con EP pueden estar relacionados con la comprensión y la producción del lenguaje, sobre todo en la comprensión de oraciones, producción de verbos y la activación semántica [116].

Los déficits en el lenguaje pueden venir dados por problemas en la secuenciación, la inhibición o la memoria de trabajo debidos al descenso dopaminérgico en los GGBB y su proyección a la corteza frontal similar a la afasia de Broca [116].

1.2.1.4 Capacidades visoespaciales en la EP

Las habilidades visoespaciales y visoconstructivas pueden verse afectadas en cualquier etapa de la enfermedad, pero son más comunes en la demencia [106]. La orientación espacial, la percepción del movimiento y la localización de objetos estarían afectadas en la EP [117,118], pero también anomalías en la retina, el escaneo visual y la función motora ocular pueden estar implicados el déficits de las habilidades visoespaciales en estos pacientes [119,120].

El deterioro visoespacial en la EP puede deberse a una disfunción del circuito tálamo-cortical de los ganglios basales que también incluye la corteza prefrontal dorsolateral y lóbulos parietales posteriores [121].

1.2.1.5 Papel de la atención en la EP

Los pacientes con EP suelen manifestar déficits atencionales como el aumento en los tiempos de reacción y la vigilancia y están presentes en todas las etapas de la EP [122,123].

El perfil neuropsicológico más común en la EP es el tipo atencional/ejecutivo sin demencia, es decir déficits frontales debidos a la disminución dopaminérgica de la vía nigroestriatal [106,124]

1.2.2 Velocidad de procesamiento de la información en la EP

En la EP la lentitud en la velocidad de procesamiento de la información (VPI) o bradifrenia, puede aparecer en etapas iniciales de la enfermedad, o incluso antes de que aparezcan los síntomas motores [102].

Las redes frontoparietales fronto-occipitales y temporoparietal y frontal inferior serían las encargadas de control y la selección de estímulos y respuestas dirigidas a objetivos, así como la selección de estímulos y la atención [125]. Ambas redes estarían afectadas en la EP dando lugar a un aumento en la VPI en la EP [126,127]

1.2.2.1 Tiempos de reacción

Los déficits en la velocidad de procesamiento de la información en la enfermedad de Parkinson se han investigado desde los años 80 a través de tareas de tiempo de reacción (TR) para establecer si la lentitud afecta a mecanismos cognitivos individuales o si es un deterioro global en todos los mecanismos cognitivos. Tanto las tareas simples de tiempo de reacción (TRS) como las tareas de tiempo de reacción de elección (TRE) se han investigado en pacientes con EP sin conclusiones uniformes [128]. Por un lado, diferentes estudios indican que los pacientes son más lentos en la TRS (como las tareas de detección e interferencia), no aumentando la diferencia en la TRE (por ejemplo, toma de decisiones, búsqueda visual y control de interferencias), lo que apoya la hipótesis de un posible deterioro general en la velocidad de procesamiento [129–133]. Por otro lado, diferentes autores señalan el aumento de la dificultad de la tarea como la principal causa del aumento de la RT [134–138].

Para desentrañar si se trata de un déficit global o específico, algunos autores han sugerido la existencia de tres etapas diferentes en la vía de procesamiento de la información: entrada sensorial, mecanismos cognitivos y salida motora. En primer lugar, algunos autores consideran que la lentitud motora (salida de información) y la preprogramación explicarían los TR más lentos de EP [139,140]. Por otro lado, algunos otros autores consideran los déficits perceptivos como la base para el SIP en PD [134,141]. Múltiples autores han centrado su hipótesis en la toma de decisiones [142], el control de interferencias [143] y la búsqueda visual [144]. Además, algunos aspectos como la impulsividad [145] y la inhibición [146], conocidas por estar relacionadas con la transmisión dopaminérgica, también se han descrito como la posible causa de alteraciones en el procesamiento de la información en pacientes con EP. Sin embargo, los estudios mencionados anteriormente no encontraron diferencias entre los pacientes con EP y los controles sanos en la función cognitiva [139,140].

Dados los hallazgos mencionados anteriormente, ha habido varias intenciones de aislar componentes individuales del procesamiento de la información a través de diferentes metodologías. En cuanto a los componentes motores, Sawamoto et al [147] concluyeron que la desaceleración motora no explicaba la TR más alta del grupo EP restando el tiempo motor del TR total, aislando así el componente motor del componente cognitivo. Utilizando un enfoque similar, Copper et al [134] restaron el TRS del TRE para analizar la preprogramación motora llegando a la misma conclusión. Vlasgma [141], utilizando modelos de regresión lineal, encontró que los pacientes con EP muestran lentitud mental, que podría separarse de la lentitud motora.

1.2.3 Rehabilitación cognitiva en la EP

La rehabilitación cognitiva se basa en los mecanismos de restauración, compensación, sustitución, activación-estimulación e integración de la función cognitiva alterada. La terapia puede ser realizada tanto presencial como remotamente a través de soportes informáticos que permiten controlar algunas variables [148].

La investigación sobre la eficacia de la rehabilitación cognitiva en la enfermedad de Párkinson sugiere que, la rehabilitación mejora la cognición global, las funciones ejecutivas y la memoria a corto y largo plazo en pacientes con deterioro cognitivo leve [149], pero también es eficaz para retrasar los déficits cognitivos en pacientes que aún no los experimentan [150].

El entrenamiento, para que sea eficaz, debe tener una duración de entre 4 y 8 semanas, con 3 o 4 sesiones por semana [151–153]. Los dominios cognitivos más beneficiados por este tipo de programas de rehabilitación cognitiva son las funciones ejecutivas y la atención [154], aunque otros autores sugieren que no tiene beneficios en la función global, la función ejecutiva o el procesamiento visual, pero sí parece ser eficaz en la atención y la memoria verbal [155].

Algunos autores subrayan la falta de control experimental y poca robustez de los estudios por lo que ponen en entredicho que el entrenamiento cognitivo tenga un efecto importante en la mejora cognitiva de los pacientes con DCL-EP y que esta debe adaptarse a los déficits específicos de cada paciente. También ponen de manifiesto el mantenimiento a largo plazo de los cambios cognitivos ya que la mayoría de los estudios no tienen seguimiento longitudinal [149,155,156].

El ejercicio físico, la mejora en la higiene del sueño, la terapia cognitivo-conductual pueden ayudar en la rehabilitación cognitiva [157]. Nuevas técnicas no invasivas, como la estimulación transcraneal de corriente continua, también pueden mejorar el efecto de la rehabilitación cognitiva [158,159].

1.2.4 Neuropsiquiatría en la enfermedad de Párkinson

Los síntomas neuropsiquiátricos en la EP son muy comunes y repercuten en la calidad de vida de los pacientes. Se ha observado que la depresión tiene una prevalencia del 37% al 45%, la apatía entre el 20 al 36% y la ansiedad entre un 17 y un 50%, normalmente la prevalencia de estos síntomas va ligada a la gravedad de la enfermedad, aunque también se presentan en etapas iniciales [96,160].

La depresión en pacientes con EP está influenciada por la percepción de la discapacidad que tienen los pacientes [161], se distingue de otros trastornos depresivos por una mayor ansiedad y menos ideas autolesivas. Los niveles más bajos de ácido 5-hidroxiindolacético en el líquido cefalorraquídeo, antecedentes de depresión y una mayor discapacidad funcional se asocian con un mayor riesgo de depresión en la enfermedad de Parkinson [162].

La apatía en la EP puede venir causada por el déficit dopaminérgico en las vías mesolímbica y mesocortical, suele estar relacionada con los síntomas cognitivos y no tanto con los síntomas motores lo que no puede indicar la implicación de otros neurotransmisores [163–165].

Por último, los trastornos de ansiedad en la EP disminuyen con la edad y suelen ser más probables en pacientes con inicio temprano [166]. Los trastornos de ansiedad suelen venir acompañados de depresión y apatía, pero en otros casos, puede ser causa directa de los fármacos antiparkinsonianos, en el caso de los pacientes con EP el uso de benzodiazepinas está contraindicado por el aumento del riesgo de caídas, por lo que la intervención psicológica suele ser el tratamiento más eficaz [167,168].

1.3 ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO EN LA EP.

1.3.1 Alteraciones del equilibrio y riesgo de caídas

Aproximadamente el 60% de los pacientes con EP se caen una vez al año y el 40% de forma recurrente [61]. Las alteraciones del equilibrio generan una carga para los cuidadores y el sistema de salud y a su vez es la característica más incapacitante para los pacientes, reduciendo su movilidad y su esperanza de vida [169]

Las alteraciones del equilibrio aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad, aunque en algunos casos puede aparecer antes. La evaluación del equilibrio es crucial para la estadificación de la enfermedad ya que la aparición de alteraciones conlleva el paso de la etapa II a la III en la escala HY [72].

La prueba de tracción o Pull-Test de la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson III (UPDRS III) (PT-UPDRS III) es el método más utilizado

para la evaluación de la estabilidad postural. Evalúa la capacidad del paciente para recuperarse de un fuerte y rápido tirón hacia atrás de los hombros. Esta prueba depende de la interpretación del evaluador del desempeño del paciente [170]. La variabilidad en la ejecución e interpretación de la prueba ha demostrado que este no es un método fiable para predecir caídas en EP [171].

El control postural tiene como funciones mantener el equilibrio y orientar y posicionar los segmentos que nos ayudan a percibir y relacionarnos con el mundo exterior [172]. La integración multisensorial estaría involucrada en la orientación y la estabilización postural al igual que el control sensoriomotor, en la EP todos o algunos de estos sistemas estarían alterados, dando lugar a inestabilidad postural [173].

El riesgo de caídas aumenta por un balanceo excesivo [174], un pobre control postural durante la marcha por mecanismos compensatorios deficitarios incluso con ojos cerrados [175–177] y un procesamiento deteriorado de la entrada vestibular [178]. La congelación de la marcha (FOG) es otro factor que aumenta el riesgo de caídas en pacientes con EP [179].

1.3.2 Limitaciones farmacológicas

La farmacoterapia con medicamentos dopaminérgicos puede proporcionar mejoras significativas en la inestabilidad postural en la EP en las etapas temprana a intermedia, pero los efectos tienden a disminuir con el tiempo, la disminución del efecto puede ser debido al progreso de la enfermedad a vías no dopaminérgicas en la EP avanzada [180]. Otros estudios sugieren que la levodopa (L-DOPA) solo mejora el balanceo de brazos y el ritmo al caminar, pero no tiene efecto en la estabilidad dinámica de la marcha el inicio y el ajuste en la misma [181,182].

En cuanto a los fármacos no dopaminérgicos, el metilfenidato ha mostrado un beneficio potencial contra la congelación de la marcha, pero los resultados aún no se han replicado [183]. Los inhibidores de la colinesterasa también sugieren una mejora en la marcha y un menor riesgo de caídas, entre ellos, el donepezilo se ha asociado con un riesgo reducido de caídas [184,185]. Por el contrario, el uso de benzodiazepinas se ha relacionado con un riesgo cinco veces mayor de caídas recurrentes [167].

1.3.3 Rehabilitación del equilibrio

La rehabilitación del equilibrio en la EP se suele realizar desde la práctica clínica, siendo indispensable el traslado del paciente o la rehabilitación en el domicilio. Las estrategias actuales continúan basándose en el entrenamiento en estrategias compensatorias y de señalización, rehabilitación visual de alta intensidad y ejercicios

como la danza, Tai-Chi y Yoga [186], la actividad física moderada, ejecución de tareas de equilibrio y la fisioterapia [187–189]

Otros estudios utilizan la realidad virtual como parte de la terapia, aunque todavía no hay evidencia sobre su eficacia [190], también videojuegos como la Nintendo Wii®, pero su uso aún no está recomendado [191].

1.4 RELACIÓN COGNICIÓN/EQUILIBRIO EN LA EP.

La relación entre cognición y equilibrio se fundamenta en el aumento de las caídas y la gravedad de la enfermedad a mayor deterioro cognitivo [192]. Los déficits cognitivos, sobre todo los déficits atencionales y en las funciones ejecutivas, están asociados con un mayor número de caídas, un peor equilibrio y mayor congelación de la marcha tanto en pacientes con Párkinson, como en sanos [193–196]. En pacientes sanos el riesgo cognitivo motor (RCM), es considerado como una etapa antes de la demencia, en la cual las quejas subjetivas en la memoria están asociadas a un mayor número de caídas y una marcha lenta [197,198]. Los pacientes con congelación de la marcha (FOG) presentan peores puntuaciones en tareas que miden las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento y los pacientes con DCL-EP presentan mayores síntomas motores y del equilibrio [199,200].

El aumento de los síntomas motores mientras se ejecuta una tarea con alta demanda cognitiva son el mejor indicador de la relación que existe entre lo cognitivo y lo motor [201,202]. Las terapias que se centran en la rehabilitación dual han dado buenos resultados en la mejora de los síntomas motores y el retraso en la aparición del FOG [203,204], al igual que las que se centran en el entrenamiento cognitivo [205] y en las perturbaciones de la marcha [206].

1.4.1 Fisiopatología de la interacción

La enfermedad de Párkinson se caracteriza por una afectación del sistema dopaminérgico prefrontal, pero también, el sistema colinérgico prosencéfalo basal [157]. El sistema colinérgico tiene un papel importante en el FOG, pero también en el deterioro cognitivo [207]. El aumento de caídas y una mayor disfunción ejecutiva, tienen su posible causa en una degeneración colinérgica en el Núcleo basal de Meynert [208]. Las áreas vinculadas con la VPI son la vía frontoparietal y fronto-occipital la cual selecciona el estímulo y la respuesta, y la vía temporo-parietal y frontal inferior, que se asocia con la atención al estímulo, otra red vinculada con la detección y el procesamiento visual, es la red por defecto [125]. Los pacientes con DCL-EP tienen una menor conexión entre estas zonas lo que da lugar a una menor velocidad de procesamiento [209]. Algunos autores sugieren que el entrenamiento cognitivo contribuye a la disminución de la

activación de la corteza prefrontal derecha durante la caminata, la cual tiene un papel importante en el mantenimiento del control inhibitorio y la ejecución de la acción, así como las acciones que dependen de la atención dirigida, todo ello podría dar lugar a un menor número de caídas [210]. El entrenamiento cognitivo produciría cambios a nivel local, aumentando la plasticidad y la microestructura de la sustancia blanca , pero no en la estructura de las conexiones [211].

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La Enfermedad de Párkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo con más prevalencia en el mundo. El aumento de la esperanza de vida hace que cada vez haya más pacientes diagnosticados con esta enfermedad. La morbilidad de los pacientes con EP se ve aumentada por las complicaciones motoras que presentan como es el caso de las caídas frecuentes que condicionan fracturas, traumatismo cráneo encefálico, etc. El aumento de los gastos económicos que ello conlleva nos lleva a buscar estrategias para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad que no conlleve un aumento en el gasto social.

OBJETIVO GENERAL:

El objetivo general de esta tesis es profundizar en las alteraciones cognitivas en la EP, haciendo hincapié en la velocidad de procesamiento de la información, relacionar las alteraciones cognitivas con los síntomas motores y del equilibrio y, por último, crear un protocolo de rehabilitación del equilibrio basado en el entrenamiento cognitivo.

El objetivo general se desglosa en 3 objetivos específicos con sus correspondientes hipótesis.

2.1 HIPÓTESIS Y OBJETIVO 1

En nuestro conocimiento, no hay estudios que hayan abordado el aislamiento de componentes únicos de los procesos cognitivos involucrados en el procesamiento de información en la EP utilizando tareas de TR computarizadas con aumentos graduales en la complejidad.

Hipótesis 1.1 (H 1.1.): Si la lentitud del TR es un fenómeno generalizado en la EP, surgirán diferencias entre controles sanos y pacientes con EP en todas las tareas de TR independientemente de la complejidad de la tarea

Hipótesis 1.2 (H 1.2.): Si se trata de un deterioro global del procesamiento de la información, en la EP se verán afectados todos los componentes implicados en dicho procesamiento (perceptivo, cognitivo y motor).

Objetivo General 1 (OG1.): Demostrar si la presencia de una velocidad de procesamiento de información lenta es un fenómeno generalizado o hay un deterioro específico en componentes únicos del procesamiento de información en pacientes con EP

Objetivo de Trabajo 1A (OT1A): Explorar con una batería de TR los procesos cognitivos involucrados en el procesamiento de la información en la EP

Objetivo de Trabajo 1B (OT1B): Comparar la ejecución de las tareas de TR con una población sana y determinar si la lentitud en el TR es independiente a la complejidad de la tarea

Objetivo de Trabajo 1C (OT1C): Determinar que componentes de la vía del procesamiento de la información están afectados en la EP.

2.2 HIPÓTESIS Y OBJETIVO 2

Hasta donde sabemos, no hay estudios que correlacionen las tareas de TRS con la estabilidad postural.

Hipótesis 2.1 (H2.1): El desempeño del paciente con EP en la tarea TRS estaría correlacionado con la puntuación de la prueba Pull-Test y con la evaluación instrumental del equilibrio.

Hipótesis 2.2: (H2.2): El rendimiento de TRS se correlacionará con los marcadores de evolución clínica en la EP.

Objetivo General 2 (OG2): Determinar la relación de la velocidad de las fases iniciales del procesamiento de la información con las variables clínicas, evolutivas y del equilibrio en la EP

Objetivo de Trabajo 2A (OT2A): Determinar la capacidad del desempeño de la tarea TRS computarizada para predecir la evaluación instrumental del elemento de prueba de equilibrio y tracción de la evaluación UPDRSIII en una cohorte de pacientes con EP no dementes.

Objetivo de Trabajo 2B (OT2B): Explorar las correlaciones con los marcadores clínicos de la evolución de la enfermedad, como la escala HY, los años de evolución de la enfermedad y las dosis diarias equivalentes de L-DOPA (LEDDs).

2.3 HIPÓTESIS Y OBJETIVO 3

La relación entre el equilibrio y la velocidad de procesamiento de la información en la EP nos abre la posibilidad de crear un protocolo de rehabilitación cognitiva que mejore el equilibrio en el EP pudiendo crear nuevas estrategias de rehabilitación para la prevención de caídas en EP, reduciendo la morbilidad y ahorrando costes al sistema sanitario.

Hipótesis 3.1 (H 3.1): La rehabilitación cognitiva mejorará el equilibrio en pacientes con EP

Hipótesis 3.2 (H3.2): Otros síntomas motores podrían verse beneficiados por la rehabilitación cognitiva.

Objetivo General 3 (OG3): Realizar un ensayo clínico aleatorizado, paralelo y controlado para validar un protocolo de rehabilitación de la atención sostenida y la velocidad de procesamiento de la información en pacientes con enfermedad de Parkinson que mejore el equilibrio de estos pacientes.

Objetivo de Trabajo 3.1 (OT 3.1.): Demostrar si el protocolo de intervención cognitiva produce cambios en el equilibrio en la EP

Objetivo de Trabajo 3.2 (OT 3.2.): Demostrar si el protocolo de intervención cognitiva produce cambios en otros síntomas motores en la EP

3 OBJETIVO 1: Demostrar si la presencia de una velocidad de procesamiento de información lenta es un fenómeno generalizado o hay un deterioro específico en componentes únicos del procesamiento de información en pacientes con EP.

3.1 MÉTODO Y MATERIALES

3.1.1 Participantes

Se reclutaron 48 pacientes con EP y 53 controles sanos en una clínica de trastornos del movimiento (de noviembre de 2017 a marzo de 2018). Ambos grupos estaban emparejados en edad, sexo y educación. Las características demográficas y clínicas de todos los participantes se muestran en la tabla 3.1. Los criterios de exclusión para todos los participantes fueron: puntuación en la escala de evaluación cognitiva Montreal (MoCA) < 25 [6], dependencia severa (mRS > 3), depresión (puntuación \geq 13 en la versión española del Beck Depression Inventory y/o puntuación \geq 13 en la escala de calificación de depresión de Hamilton) [7,8], historia previa de trastorno neurológico o psiquiátrico o comorbilidad grave y ser menor de 18 años. Se establecieron criterios de exclusión para los pacientes en el uso de terapias avanzadas para la enfermedad de Parkinson (bomba de apomorfina/infusión de dopamina duodenal), antecedentes de epilepsia o alteraciones estructurales en estudios de imagen previos, y mala respuesta a levodopa o sospecha de parkinsonismo atípico. Los criterios de inclusión para los pacientes con EP fueron enfermedad de Parkinson idiopática (diagnosticada según los criterios del banco de cerebros de Londres) [9], estadio I-III Hoehn-Yahr, no tener fluctuaciones motoras evidentes y estabilidad clínica (no haber cambiado la medicación antidopaminérgica en los últimos 30 días o medicación antidepresiva en los últimos 90 días). Se excluyeron los participantes con TR superiores a dos desviaciones estándar por encima de la media. Todos los participantes fueron informados de los detalles de la evaluación y firmaron su consentimiento para participar en este estudio de acuerdo con la declaración de Helsinki. El Comité de Ética de la institución aprobó el estudio el 8 de julio de 2016. Código 16/37.

3.1.2 Diseño y procedimientos experimentales

El estudio es un diseño de casos y controles con medición transversal. La evaluación de todos los participantes se realizó en una única sesión de 60 minutos de duración tras la firma del consentimiento informado. El día del procedimiento se recogieron datos clínicos y sociodemográficos. En segundo lugar, fueron examinados con cinco tareas de TR. Todos los pacientes fueron examinados al menos una hora

después de su última dosis de medicación dopaminérgica mientras estaban en su mejor estado ON y no refiriendo síntomas "OFF".

Las tareas se realizaron utilizando un monitor de 15 pulgadas, controlado por el software Presentation® (<http://www.neurobs.com>). El orden de presentación de la tarea fue contrabalanceado entre los participantes. Se midió el TR promedio en cada una de las tareas y el porcentaje de respuestas correctas (Tabla 3.2). Se evaluó la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson III (UPDRS III) para cada paciente, todos estaban en "estado ON" en el momento de la evaluación.

Finger Tapping (FT): La tarea FT se ha utilizado como medida de la función motora [10]. Esta tarea es muy sensible a la ralentización de las respuestas [11]. En estudios con pacientes con EP, se ha utilizado como medida de la velocidad motora [12]. En esta tarea, siguiendo las normas de aplicación de Strauss [11], se indicó a los participantes que presionaran la barra espaciadora del teclado lo más rápido posible y repetidamente con el dedo índice. Se realizaron cinco intentos de 10 segundos con la mano dominante. El tiempo promedio entre dos toques consecutivos en los cinco ensayos fue la variable dependiente.

Tiempo de reacción simple (TRS): Inspirada en la tarea TRS de la batería Computerized Information Processing Testing (CTIP) [13], esta tarea se utilizó como medida de percepción simple y alerta sostenida [14]. En la EP se ha utilizado como medida de evaluación de la VPI [15]. Se indicó a los participantes que presionaran el botón izquierdo del ratón lo más rápido posible cuando apareciera el estímulo "+" en el centro de la pantalla con un tamaño de 2 cm x 2 cm. El orden de aparición fue constante para todos los participantes. La tarea consistió en 50 ensayos con una duración de 2-3 minutos.

Tiempo de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test (TRS-SART): esta tarea nos ayuda a medir la estrategia de respuesta inhibitoria, tareas similares se han utilizado anteriormente en la EP [16]. Siguiendo el modelo de Robertson et al. [17] los participantes tenían que presionar el botón izquierdo del ratón cuando el estímulo (dígitos 1-9) aparecía en el centro de la pantalla e inhibir la respuesta cuando aparecía el número "3". La tarea consistió en 168 intentos Go y 21 intentos No / Go; la duración promedio fue de 4 minutos. Los estímulos variaron en tamaño entre 12 y 29mm.

Tiempo de Reacción de Elección (TRE): Esta tarea se usó como una medida del tiempo de decisión de percepción visual, y está relacionada con los mismos procesos involucrados en el TRS más el procesamiento de la incertidumbre sobre cuál de los estímulos aparecería a continuación, es decir, proceso decisional. La toma de

decisiones se ha utilizado con pacientes con EP como una medida de VPI [18]. Siguiendo el modelo de Chiaravalloty et al. [19], los participantes debían presionar el botón izquierdo del ratón cuando aparecía un cuadrado en el centro de la pantalla (4 cm x 4 cm) o presionar el botón derecho cuando aparecía un círculo. La tarea consta de 80 pruebas con una duración aproximada de 3 minutos.

Tiempo de Reacción de Elección-Búsqueda (TRE-Búsqueda): Siguiendo el modelo de Neisser [20], esta tarea nos ayuda a medir la búsqueda visual. Los participantes debían presionar el botón izquierdo del ratón cuando aparecía una "Z" en una secuencia de 6 letras o presionar el botón derecho cuando no aparecía. Los estímulos se clasificaron según dos dimensiones: presencia/ausencia de "Z" (estímulo diana/no diana) y las características visuales del resto de letras de la secuencia (redondas o angulares, interferencia alta/baja). La combinación de ambos nos da cuatro combinaciones experimentales diferentes: Baja interferencia-Diana (ej., GODZCQ); Alta Interferencia-Diana (por ejemplo, VWMZEX); Baja Interferencia-No Diana (por ejemplo, CQUGRD); Alta Interferencia-No Diana (por ejemplo, VXWEIM). La letra "Z" no puede aparecer en la primera o sexta posición. La tarea constaba de 128 ensayos con una duración de entre 5 y 8 minutos.

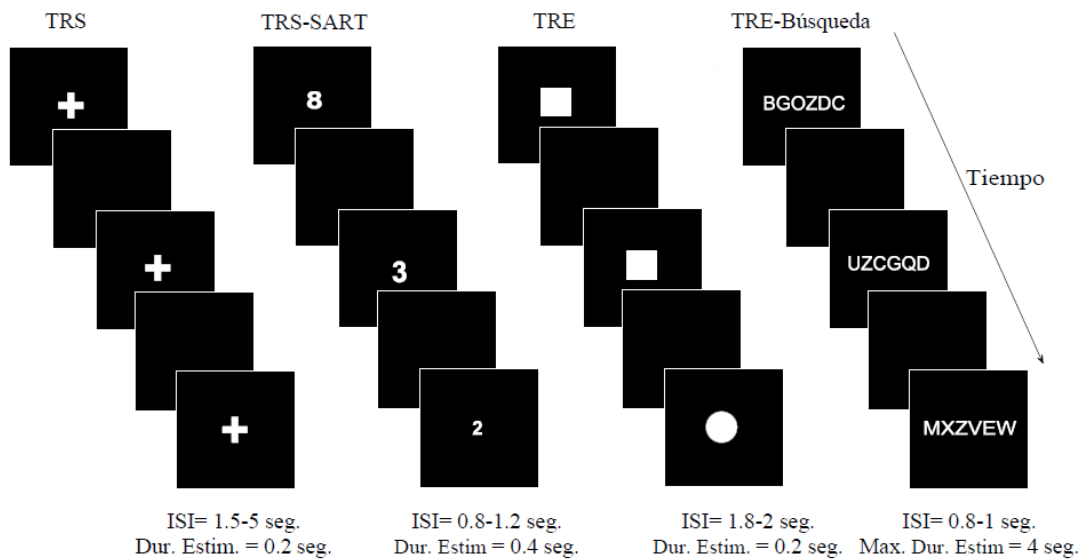


Figura 3.1: Ejemplos de las secuencias de estímulos en las tareas TRS, TRS-SART, TRE y TRE-Búsqueda. Se especifican el Intervalo Inter-Estímulos (ISI) y la Duración del Estímulo (Dur. Estim.) en segundos (Seg).

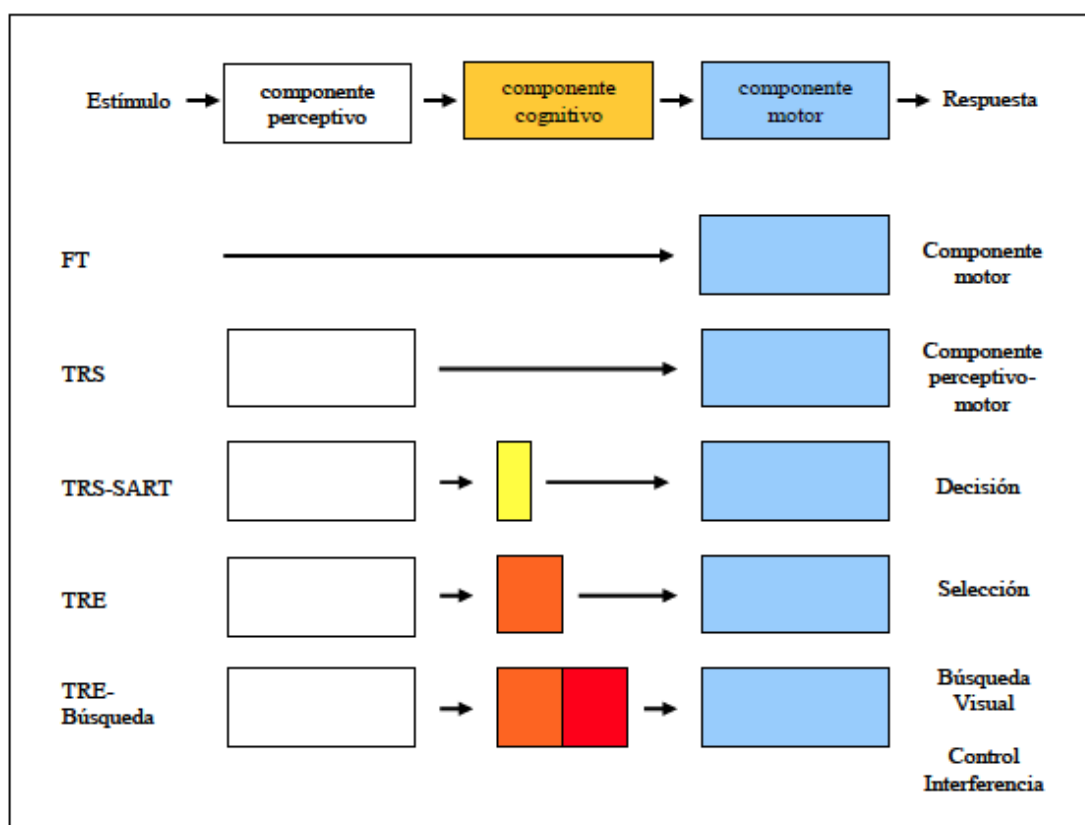


Figura 3.2: Descripción de los componentes del procesamiento de la información evaluados por las tareas de TR

3.1.3 Análisis estadístico.

Las diferencias entre los grupos en las variables demográficas (sexo, edad y educación) se determinaron mediante las pruebas t o Chi-cuadrado.

Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) mixto Tarea por Grupo, con Tarea como el factor intrasujeto (FT, TRS, TRS-SART, TRE y TRE-Búsqueda) y Grupo como el factor intersujetos (EP/ control sano). En los casos en que no se cumplió el supuesto esférico del modelo general lineal, se aplicó al ANOVA el corrector épsilon (ϵ) de Greenhouse-Geisser, que corrige los grados de libertad. Para las comparaciones múltiples y el nivel de significación se adoptó $p < 0,05$. En segundo lugar, se utilizaron pruebas T de muestras independientes y un análisis de la covarianza (ANCOVA) para identificar los componentes cognitivos que contribuyen al rendimiento en los TR, como se detalla a continuación. (1) La presencia de lentitud en el procesamiento de la información asociada a un componente “motor” se analizó mediante pruebas t de muestras independientes que comparaban el tiempo de respuesta en la tarea FT entre grupos; (2) la lentitud en el procesamiento de la información asociada a los “componentes perceptivos y de alerta sostenida” se analizó mediante un ANCOVA con

el TR en la tarea TRS como variable dependiente y el tiempo de respuesta en la tarea FT como covariable. El uso de FT como covariable permite controlar el componente "motor" compartido con la tarea STR; (3) el componente de estrategia de la respuesta inhibitoria se aisló mediante un ANCOVA en el que se utilizó TR en la tarea TRS-SART como variable dependiente y TR en la tarea TRS como covariable, lo que permitió controlar los componentes "alerta motora, perceptual y sostenida"; (4) la lentitud en el procesamiento asociada al tiempo de decisión marcado por la percepción visual, en adelante "decisional", se realizó mediante un ANCOVA con el TR en TRE como variable dependiente y el TR en la tarea TRS como covariable, ya que en ambas tareas involucran los mismos procesos más el proceso de decisión en TRE; (5) la presencia de lentitud asociada con la búsqueda visual se analizó mediante un ANCOVA con el TR en la condición de "Baja Interferencia-No Diana" de TRE-Búsqueda como variable dependiente y la condición de "Baja Interferencia-Diana" como covariable, siendo capaz con este último de controlar los procesos perceptivos, motores y cognitivos, exceptuando la búsqueda visual. (6) Para medir el componente "control de la interferencia", se realizó un ANCOVA con la condición "Alta interferencia-No Diana" de la tarea TRE-Búsqueda como variable dependiente y TR en la condición "Baja interferencia-No Diana" como la covariable. Se utilizaron las condiciones "Alta interferencia-No Diana" y "Baja interferencia-No Diana" porque implican el mismo tipo de búsqueda visual, pero diferentes niveles de interferencia causada por distractores. Debido a que los distractores son muy diferentes del objetivo en la condición "Baja interferencia-No Diana", la búsqueda ocurre más rápido que en la condición "Alta interferencia-No Diana". Se adoptó el nivel de significación $p < 0,05$ para todos los análisis.

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas tarea x grupo, donde el factor intrasujeto fue el porcentaje de aciertos en las cuatro tareas (TRS, TRS-SART, TRE y TRE-Búsqueda), y el factor intersujetos el grupo (EP o control sano). Se verificaron los supuestos de ANOVA y ANCOVA (apéndice A: tabla A). Se adoptó el nivel de significación $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con SPSS v 19.0.3.

3.2 RESULTADOS

3.2.1 Demográficos

No se encontraron diferencias entre EP y controles sanos en sexo ($\chi^2(1) = 0,93$; $p = 0,627$), edad ($t(92) = -1,642$; $p = 0,11$) y nivel educativo ($t(99) = 1,49$; $p = 0,14$).

Tabla 3.1: Medias (Desviación estándar) de las características clínicas y demográficas de los participantes

	Controles Sanos	EP
N (varones)	53 (34)	48 (32)
Edad	60,09 (12,83)	63,63 (8,81)
Años de educación	13,55 (3,39)	12,48 (3,81)
HY	-	HY1=12; HY1,5=1; HY2=24; HY 2,5=3; HY 3=8. Mo= 2
UPDRS III	-	15,46 (7,76)
LEDDs	-	696,90 (424,93)

Nota: HY: Scala Hoehn and Yahr, UPDRS III: Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson III; LEDDs: Dosis equivalente de L-DOPA.

3.2.2 Tiempos de reacción

El ANOVA que compara los TR en pacientes con EP y controles reveló un efecto principal del grupo ($F(1, 98) = 17,38$; $p < 0,001$) que muestra que los pacientes con EP tenían TR más lentos. También hubo un efecto de tarea principal ($F(2, 172) = 728,21$; $p < 0,001$), lo que indicó un aumento progresivo del TR al aumentar la complejidad de la tarea ($p < 0,001$ en todos los casos). La interacción significativa de tarea por grupo ($F(4, 392) = 1,14$; $p = 0,338$) reveló que las diferencias entre los grupos parecen permanecer bastante constantes en las primeras tres tareas, disminuyendo en TRE y tareas de búsqueda en TRE (FT $p < 0,001$, TRS $p < 0,001$, TRS-SART $p < 0,001$, TRE $p = 0,023$, TRE-Búsqueda $p = 0,035$). (Figura 3.3).

Las comparaciones entre pacientes con EP y controles sanos mostraron que, en la tarea FT, los pacientes con EP exhibieron mayores tiempos de respuesta ($t(65) = -3.51$; $p = 0.001$, $d = .120$).

El ANCOVA diseñado para medir el componente perceptivo y la alerta sostenida, reveló que este era el único componente en el que los pacientes con EP tenían respuestas más lentas que los controles ($F(1, 98) = 24,63$; $p < 0,001$, $d = 0,201$).

Por otro lado, no hubo diferencias entre ambos grupos en el resto del análisis incluyendo: 1) Estrategia de respuesta-Componente de inhibición medido por la tarea

TRS-SART usando la tarea TRS como covariable ($F(1, 97) = 2.96; p = 0.089, d = .030$) 2) el componente decisional medido por la tarea TRE usando la tarea TRS como covariable ($F(1, 98) = 1.73; p = 0.191, d = .017$) 3) El componente búsqueda visual, medido por la condición de baja interferencia no diana, utilizando como covariable la condición diana alta interferencia de la tarea TRE- Búsqueda ($F(1, 98) = 1,388; p = 0,243, d = 0,014$), 4) Control de interferencia entre ambos grupos ($F(1, 98) = 0.02; p = 0.883, d = .000$) (Figura 3.4).

Tabla 3.2: Medias (Desviación estándar.) de los tiempos de Reacción (TR) en milisegundos y el porcentaje de respuestas correctas en las tareas de tiempos de reacción

		Controles sanos	EP
FT	TR ms	187,29 (30,70)	224,35 (66,32)
TRS	TR ms	296,37 (58,80)	371,28 (67,82)
	% correctas	97,15 (3,37)	96,41 (7,02)
TRS-SART	TR ms	372,68 (59,91)	444,67 (82,44)
	% correctas	98,16 (2,22)	97,27 (7,64)
TRE-CRT	TR ms	490,38 (107,15)	540,98 (112,42)
	% correctas	91,04 (10,55)	88,97 (12,48)
TRE- Búsqueda	TR ms	825,13 (166,01)	911,34 (238,18)
	% correctas	95,72 (3,95)	93,38 (5,91)
Diana-Baja Int. *	TR ms	738,47 (125,78)	814,21 (213,62)
	% correctas	94,35 (6,52)	92,35 (7,27)
No Diana-Baja Int. *	TR ms	828,54 (192,98)	912,15 (273,70)
	% correctas	97,54 (9,83)	96,61 (5,25)
No Diana-Alta Int. *	TR ms	966,17 (213,24)	1081,08 (319,69)
	% correctas	95,84 (5,24)	93,55 (7,50)

Nota: FT: Finger Tapping; TRS: Tiempo de Reacción simple; TRS-SART: Tiempo de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test; TRE: Tiempo de Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: Tiempo de Reacción de Elección-Búsqueda; Int: Interferencia; *: Condiciones del Tiempo de Reacción de Elección-Búsqueda

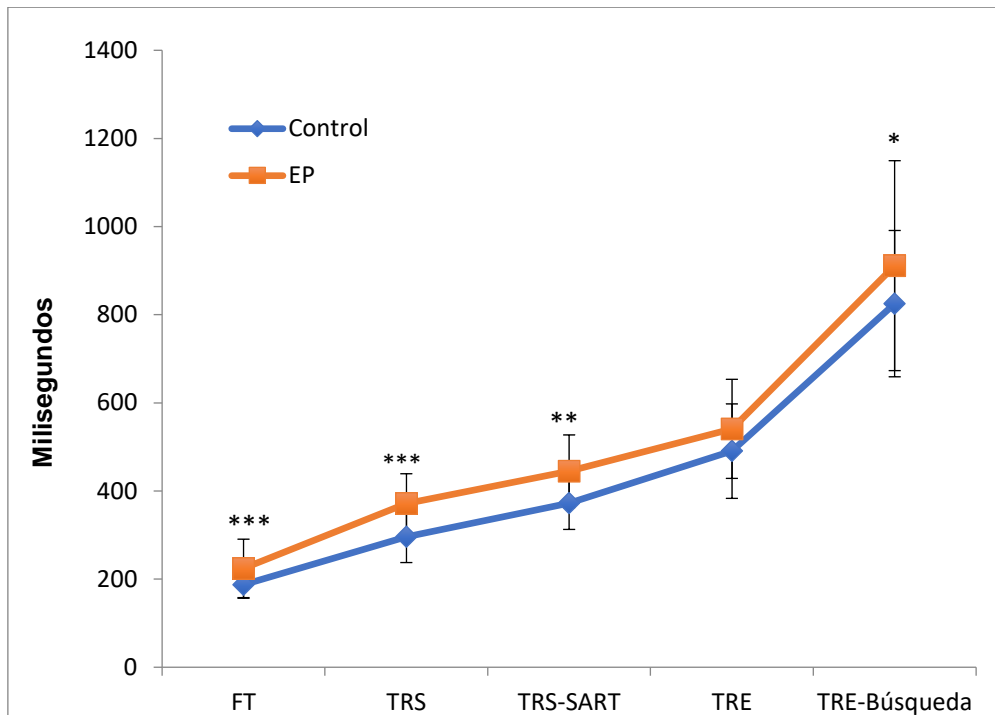


Figura 3.3: Comparación entre tiempos de reacción (milisegundos) de controles sanos con pacientes con EP; FT: finger tapping TRS: tiempo de reacción simple; TRS-SART: Tiempo de reacción simple-Sustained Attention to Response Test; TRE: tiempo de reacción de elección; TRE-Búsqueda tiempo de reacción de elección- búsqueda. *p <0,05, **p <0,01. ***p<0,001

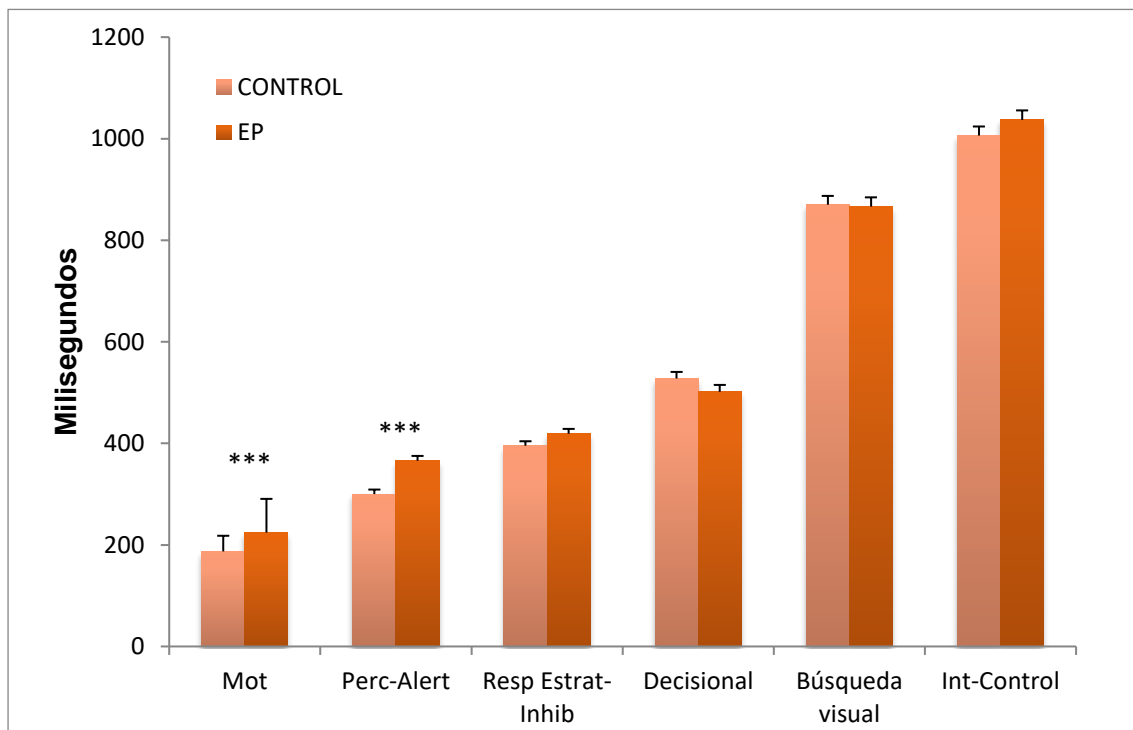


Figura 3.4: Comparaciones entre pacientes con enfermedad de Parkinson y controles sanos en diferentes componentes de la vía de estímulo-respuesta (motor, perceptual-alerta, inhibición de la estrategia de respuesta, decisional, búsqueda visual y control de interferencia). Los asteriscos indican diferencias

estadísticamente significativas entre los grupos. Mot = motor; Perc-Alert= perceptual-alerta; Resp Strat-Inhib = estrategia de respuesta-inhibición; Int-control = control de interferencia

3.2.3 Precisión

Todas las tareas de TR se realizaron de manera muy eficiente, superando el 89% de respuestas correctas en todas las pruebas en ambos grupos (Tabla 3.2).

Cuando se realizó un ANOVA con las respuestas correctas, hubo un efecto principal de la tarea ($F(2, 211) = 27,19; p < 0,001$). El análisis post hoc reveló que el porcentaje de respuestas correctas fue mayor para la tarea TRS que para la tarea TRE ($p < 0,001$) y para la tarea TRE- Búsqueda ($p = 0,005$). Mayor para TRE- Búsqueda que para la tarea TRE ($p < 0,001$), y mayor para TRS-SART que para la tarea TRE y TRE-Búsqueda ($p < 0,001$).

El efecto de grupo no fue significativo ($F(1, 96) = 2,51; p = 0,116$). La interacción grupal por porcentaje de respuestas correctas en cada tarea no fue significativa ($F(3, 288) = 0,38; p = 0,766$).

3.3 DISCUSIÓN

El primer objetivo de este estudio fue investigar si los componentes del procesamiento de la información (motor, perceptivo y cognitivo) se ven afectados globalmente en la EP o, por el contrario, si esos componentes se ven afectados de una manera específica. Los resultados revelan una desaceleración en el procesamiento de la información en la EP evidente en todas las tareas de TR que se utilizan. Esto coincide con datos publicados anteriormente. Tanto la tarea de TRS [212,213] como la de TRE se han reportado como más lentas siendo más lentas en la EP que los controles [136].

Como era de esperar, a medida que aumenta la complejidad de la tarea, los TR fueron más largos en ambos grupos, pero sorprendentemente, tal "efecto de complejidad" no fue mayor para los pacientes con EP que para los participantes sanos. En otras palabras, la diferencia en el rendimiento parece establecerse en las etapas más simples del procesamiento, pero se mantiene sin mayores aumentos en tareas más complejas más allá de TRS. En consecuencia, la falta de un efecto de complejidad desproporcionada en pacientes con EP nos lleva a la sospecha de deficiencias centradas en componentes básicos del procesamiento de la información como se evidencia en la siguiente fase del análisis de resultados.

Aunque estudios previos del paradigma de tareas Go /no Go han demostrado que los pacientes con EP son más lentos y cometen más errores que los controles [214,215], en nuestro estudio todas las tareas de TR se realizaron de manera muy

eficiente. Las diferencias entre los grupos en la precisión no son significativas, excepto para la tarea TRE-Búsqueda, este hallazgo no puede interpretarse con precisión ya que la dosis total de dopamina no es estándar en todos los sujetos de EP incluidos. La precisión en sí fue alta, con porcentajes medios de respuestas correctas que variaron entre el 88% y el 97%.

El segundo objetivo de este estudio fue identificar qué componentes motores, perceptivos y de alerta sostenida y cognitivos (inhibición de la estrategia de respuesta, búsqueda visual, toma de decisiones y control de interferencias) están mediando la VPI. De interés adicional es la estrategia innovadora utilizada para lograr este objetivo que supone el análisis de componentes a través de ANCOVAs. La ventaja de utilizar esta estrategia es que no se hacen suposiciones a priori sobre la arquitectura funcional del sistema cognitivo (ni en serie ni en paralelo), ya que el ANCOVA solo estima la cantidad de varianza compartida entre la variable dependiente y la covariable. Como era de esperar, tarea motora simple (FT), que requirió un toque a su propio ritmo de una tecla lo más rápido posible, mostró diferencias entre los pacientes con EP y los controles de acuerdo con la bradicinesia generalmente descrita en estos sujetos [216]. Otros resultados de este análisis muestran inesperadamente que el componente de percepción y alerta sostenida es el único componente en el que los pacientes con EP mostraron un peor rendimiento que los controles, sin diferencias entre ambos grupos en los componentes restantes. Esto significa que los factores motores, perceptivos y atencionales básicos (estado de alerta) podrían explicar por sí mismos la mayor parte de la lentitud observada tanto en las tareas de TRS como en las de TRE, y pueden explicar la bradifrenia en la EP. Este es uno de los hallazgos clave de nuestro estudio. En este sentido, se ha encontrado que la alerta está deteriorada desde las primeras etapas clínicas de la EP [47–49]. Nuestro estudio sugiere que el estado de alerta es un proceso básico lo suficientemente importante como para justificar deficiencias en el desempeño de tareas más complejas. Esto es coherente con las deficiencias de conectividad previamente reportadas entre el lóbulo frontal y los ganglios basales en pacientes con EP [217,218]. El impacto clínico de estos resultados se confirma por el hallazgo de que los efectos en el equilibrio de la estimulación del núcleo pedunculopontino en la EP por estimulación cerebral profunda (ECP) están mediados por aumentos en el estado de alerta o la atención general [219].

Estos hallazgos son de crucial importancia para abordar tanto la detección temprana de trastornos cognitivos asociados con la enfermedad de Parkinson, las estrategias de rehabilitación implementadas para tratarlos y la influencia del deterioro cognitivo en los síntomas motores como el equilibrio. La delimitación de los

componentes de procesamiento alterados confirma que los procesos afectados se encuentran en el nivel más bajo de procesamiento cognitivo, lo que es consistente con los datos de neuroimagen que apuntan a alteraciones en la red de saliencia en la enfermedad de Parkinson [220]. Vale la pena mencionar que la red de saliencia está involucrada en la detección y filtrado de estímulos, y la relevancia relativa de estas entradas determina cuáles tienen más probabilidades de ser procesados corticalmente. Esta red está involucrada en una variedad de funciones complejas, incluida la comunicación, el comportamiento social y la autoconciencia a través de la integración de información sensorial, emocional y cognitiva [221]. La actividad de la red de saliencia tendría un papel fundamental en la detección y reacción a estímulos capaces de involucrar el estado atencional y motivacional de uno, independientemente del canal sensorial. Además, se ha descrito una estrecha relación entre la red de prominencia y el sistema dopaminérgico mesolímbico [222]. Los efectos cognitivos de la medicación dopaminérgica se han dirigido a su influencia en la red de saliencia [223]. Aunque no hay acuerdo en el efecto del tratamiento dopaminérgico en los tiempos de reacción, tiene una clara influencia en algunos procesos cognitivos. Se han reportado tiempos de reacción relacionados con la normalización de la impulsividad y el proceso de inhibición con el uso de dopamina [215] y, por otro lado, el trastorno de control de impulsos se asocia con tiempos de reacción más rápidos con una mayor proporción de errores en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos [224]. Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio estaban en "estado ON" durante las medidas y aquellos que usaban fármacos agonistas no informaron síntomas relacionados con trastornos de control de impulsos. La dosis total de dopamina no mostró una correlación con los TR. Aunque la bradifrenia juega un papel importante en el estado OFF, nuestros pacientes fueron examinados en estado ON para evitar el impacto de otros síntomas motores (bradicinesia) y no motores como la fatiga y el dolor, en el rendimiento cognitivo además de la bradifrenia. La heterogeneidad del grupo de EP con respecto a la dosis total equivalente de levodopa fue una limitación, ya que el tratamiento dopaminérgico podría tener efectos positivos y negativos sobre la cognición [225,226]. Aunque todas las evaluaciones se realizaron en estado ON, puede haber habido efectos diferenciales no controlados de la medicación dependiendo de la fase de la enfermedad.

Nuestros resultados indican que, aunque el desempeño del paciente con EP fue lento en todas las tareas de TR, tal lentitud no pudo atribuirse a un déficit generalizado en todos los componentes del procesamiento de la información involucrados. En particular, el presente análisis de componentes utilizando una serie de ANCOVA sugiere que el nivel de desaceleración cognitiva en la EP estaba determinado por un deterioro centrado principalmente en los componentes perceptivos y motores e independiente de

la complejidad de la tarea. Además, el presente estudio sugiere que las alteraciones en las redes cerebrales implicadas en el estado de alerta para reaccionar a los estímulos podrían justificar la lentitud del procesamiento de la información en la enfermedad de Parkinson. Nuestros resultados podrían ser de gran valor para diseñar nuevos enfoques de neurorehabilitación dirigidos a los procesos de atención para el tratamiento de la bradifrenia en la EP.

4 OBJETIVO 2: Determinar la relación de la velocidad de las fases iniciales del procesamiento de la información con las variables clínicas, evolutivas y del equilibrio en la EP

4.1 MÉTODO Y MATERIALES

4.1.1 Participantes

Para este estudio de caso transversal, se reclutó un total de 54 pacientes con EP en una clínica de trastornos del movimiento desde marzo de 2018 hasta junio de 2019. Se eliminaron los casos extremos (dos desviaciones estándar por encima de la media). Se establecieron criterios de exclusión para pacientes que estuvieran utilizando terapias avanzadas para la enfermedad de Parkinson (bomba de apomorfina/infusión de dopamina duodenal/estimulación cerebral profunda), o alteraciones estructurales en estudios de imagen previos, un puntaje en la escala Montreal Cognitive Assessment (MoCA) <25 [6], mala respuesta a levodopa o sospecha de parkinsonismo atípico, cualquier otra enfermedad neurológica o comorbilidad severa, fuerza, propiocepción, vestibular, deficiencias visuales severas y antecedentes de caídas por inestabilidad postural. Los criterios de inclusión para pacientes con EP eran ser mayores de 18 años, enfermedad de Parkinson idiopática diagnosticada según los criterios del banco de cerebros de Londres [9], estadio < III de la escala de Hoehn & Yahr, no tener fluctuaciones motoras evidentes y estabilidad clínica (no haber cambiado la medicación antiparkinsoniana). en los últimos 30 días o medicación antidepresiva en los últimos 90 días). Todos los pacientes estaban en "estado ON" en el momento de la evaluación para evitar la influencia de los síntomas motores y no motores en las respuestas de evaluación cognitiva y para asegurar una correcta ejecución motora de la tarea.

El proyecto fue aprobado por el comité de bioética de la institución (Hospital de Fuenlabrada, Versión 1 Código 16/37 de julio de 2016). Todos los participantes fueron informados de los detalles de la evaluación y firmaron su consentimiento para participar en este estudio, de acuerdo con la declaración de Helsinki

4.1.2 Diseño y procedimientos experimentales

4.1.2.1 Evaluación clínica

La evaluación de los participantes se realizó en una única sesión de 90 minutos. Se recogieron datos clínicos y sociodemográficos. Las evaluaciones UPDRS-III fueron grabadas en video y evaluadas por tres neurólogos diferentes (uno en tiempo real (JPR) y los otros dos por video (JHR y JGC)). Las puntuaciones de los tres médicos arrojaron

un valor kappa de 0,726. Los sujetos realizaron las tareas computarizadas (tarea de tiempo de reacción simple y Finger Tapping) y límites de estabilidad, el mismo día. Se contrabalanceó el orden de las tareas, se calculó la dosis de equivalentes de levodopa para cada paciente [21,22].

UPDRS III: la escala unificada de calificación de la enfermedad de Parkinson, parte III (UPDRS-III), es una medida de la función motora que incluye una amplia gama de desempeño motor en una escala de 0 a 4. Evalúa el lenguaje, la rigidez, el temblor, la estabilidad postural, junto con otros. La puntuación total es la suma de las obtenidas en cada uno de los ítems [23].

Pull-Test: Esta tarea está incluida en la UPDRS III, y se utiliza como medida de la inestabilidad postural en la EP. La tarea consiste en empujar al paciente hacia atrás y comprobar la retropulsión. La puntuación de este ítem oscila entre 0 y 4 [24,25]

4.1.2.2 Evaluación Tiempos de Reacción

Los sujetos incluidos fueron evaluados con dos tareas de TR (FT y TRS), estas tareas están descritas en el apartado 3.1.2. El orden de presentación de las tareas fue contrabalanceado entre los participantes. Se midieron los TR medios en cada una de las tareas y el porcentaje de respuestas correctas (Tabla 4.1).

4.1.2.3 Evaluación Límites de Estabilidad

Se utilizó la plataforma Biodex Balance System ® para medir los “Límites de la estabilidad” (LOS). Este dispositivo proporciona una pantalla LCD táctil de alta resolución y ajustable con biorretroalimentación visual y auditiva [26].

Antes de la prueba, el sistema ajusta la posición de los pies en la plataforma de acuerdo con la altura del paciente. Los movimientos del cuerpo para cambiar el centro de gravedad (peso) mueven el cursor desde un objetivo visual centrado a un objetivo parpadeante en ocho direcciones. El fabricante preestableció la ubicación de los objetivos al 50 % de la LOS, en función de la altura de cada voluntario. Se instruyó a los sujetos para que fueran a cada objetivo y regresaran al centro lo más rápido y con la menor desviación posible. La prueba fue completada tres veces por cada sujeto. Las dos medidas dependientes de la prueba fueron el tiempo (segundos) y el control direccional, definido además como un porcentaje de LOS del paciente (LOS). El tiempo que tarda el sujeto en terminar cada una de las tres pruebas LOS se mide en segundos (LOS-TIME). Los puntajes LOS más bajos y los tiempos LOS aumentados significaron una estabilidad peor [27]

4.1.3 Análisis estadístico

Las correlaciones de Pearson se realizaron cuando las dos variables eran cuantitativas, la correlación de Spearman se realizó cuando las variables cualitativas PT-UPDRS III y HY estaban involucradas. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con el método de pasos sucesivos con las variables LOS y TRS como variables dependientes. Todos los análisis se realizaron con SPSS v 19.0. (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) con un nivel de significación $p < 0,05$.

4.2 RESULTADOS

4.2.1 Demográficos

Las características demográficas y clínicas de todos los participantes se muestran en la Tabla 4.1. La muestra final del estudio fue de 52 pacientes, dos pacientes fueron descartados por sus puntuaciones extremas en TRS.

Tabla 4.1: Medias (desviación estándar) de los datos demográficos y clínicos de los participantes y medias (D.E.) de límites de estabilidad (LOS) y tiempos de reacción (TR) en milisegundos y porcentaje de respuestas correctas (% correctas) para las tareas de TR

		EP
N (varones)		52 (37)
Edad en años		62.63 (9.18)
Educación en años		13.35 (4.12)
Duración enfermedad en años		5.81 (3.97)
HY		HY I: 14; HY II: 30; HY III: 7
UPDRS III		14.61 (7.32)
PT-UPDRS III		PT 0:30; PT 1: 11; PT 2:10
LEDDs		686.72 (432.16)
FT	TR ms	215.37 (39.05)
TRS	TR ms	360.35 (70.61)
	% correctas	96.28 (6.75)
LOS		42,00 (8.70)

LOS-TIME

70,28 (2.03)

Nota: HY: Escala Hoehn and Yahr, UPDRS III Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson III, PT-UPDRS III: Pull-Test Ítem de la UDPRSIII, LEDDs: Dosis equivalente de L-DOPA. FT: Finger Tapping; TR: Tiempo de reacción en milisegundos; TRS: Tarea de tiempo de reacción simple; Tarea. % de respuestas correctas, LOS: Porcentaje de límites de estabilidad; LOS- TIME: Tiempo en segundos para realizar la prueba LOS

4.2.2 Correlaciones

La Tabla 4.2 muestra los resultados de la correlación entre las tareas informatizadas y la evaluación de la estabilidad.

Tabla 4.2: Correlaciones entre la evaluación de la estabilidad y las tareas informatizadas.

		LOS	LOS-TIME	FT	TRS	PT-UPDRS III
LOS	r	1	-.667	-.098	-.324	-.396
	p		<.001	.489	.019	.004
LOS-TIME	r		1	.093	.114	.398
	p			.510	.422	.014
FT	r			1	.141	.222
	p				.309	.120
TRS	r				1	.620
	p					< 0.001
PT-UPDRS III	r					1
	p					

Nota: LOS: % de límites de estabilidad; LOS-TIME: Tiempo para realizar la prueba LOS; LEDDs: Dosis equivalente de L-DOPA; FT: Finger Tapping; TRS: Tiempo de reacción simple; UPDRS III Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson III, PT-UPDRS III: Pull-Test Ítem de la UDPRSIII; r: Coeficiente de correlación de Pearson, p: significación.

La mayoría de las correlaciones fueron moderadas (r: 0,3-0,7). TRS se correlacionó con UPDRSIII (r = 0,364; p = 0,009) y la duración de la enfermedad (r = 0,323; p = 0,019) y se correlacionó débilmente con HY (rs = 0,298; p = 0,034). FT se correlacionó moderadamente solo con UPDRS III (r = 0,360, p = 0,017).

LOS% se correlacionó negativamente con PT-UPDRS III (rs = -0,396, p = 0,004), HY (rs = -0,348; p = 0,012) y los años de duración de la enfermedad (r = - 0,441; p = 0,002). La única variable correlacionada con LEDD fue LOS (r = -0. 358, p = 0.017),

LOS-TIME se correlacionó con HY (rs = 0,316; p = 0,024) y débilmente con los años de duración de la enfermedad (r = 0,278; p = 0,046).

La edad no se correlacionó con ninguna variable clínica (tabla 4.3)

Tabla 4.3: Correlaciones entre variables clínicas, LOS y tiempos de reacción

	EDAD		LEDDs		UPDRS III		HY		Duración de la enfermedad en años	
	r	p	r	p	r	p	r _s	p	r	p
LOS	-.162	.251	-.358	.017	.071	.623	-.348	.012	-.411	.002
LOS-T	.029	.103	.231	.131	-.023	.243	.316	.024	.278	.046
FT	.069	.625	-.066	.669	.360	.009	.088	.541	.227	.105
LEDDs	.069	.625	-.066	.669	.360	.009	.088	.541	.227	.105
TRS	.189	.179	.270	.076	.364	.009	.298	.034	.323	.019
PT-UPDRS III	r _s		r _s		r _s				r _s	
	.223	.109	.343	.022	.424	.002	.541	< 0,001	.244	.014

Nota: LOS: % de límites de estabilidad; TRS: Tiempo de reacción simple; LOS-T: Tiempo para realizar la prueba LOS; FT: Finger Tapping; UPDRS-III: Parte III de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson; PT-UPDRS III: Pull-Test ítem de la UDPRSIII; LEDDs: Dosis equivalente de L-DOPA; r: Índice de correlación de Pearson, p: significación; r_s: Índice de correlación de Spearman

4.2.3 Análisis de regresión lineal

El análisis de regresión para la variable LOS indica que TRS puede predecir la varianza con un R corregido de 0,382 y un nivel de significancia de < 0,001. LOS junto con la puntuación total de la escala UPDRS pueden predecir la varianza de TRS con un R corregido de 0,275 y una significancia de 0,001.

El método de pasos sucesivos no incluyó más variables predictoras en los diferentes modelos

4.3 DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue investigar la correlación entre el rendimiento en la tarea computarizada de TRS y la evaluación de la estabilidad postural.

Como hipótesis se planteó que, la evaluación de estabilidad de LOS y PT-UPDRS III se correlacionarían significativamente con el rendimiento de la tarea TRS en pacientes con EP. Nuestros resultados pueden confirmar que el procesamiento de la información puede ser un predictor fiable del rendimiento del equilibrio [227]. Vale la pena señalar que, aunque esta correlación es moderada, un análisis de regresión lineal indica que LOS junto con la puntuación total de la escala UPDRS puede predecir la puntuación TRS, y el TRS predice la puntuación LOS.

Ninguna de estas correlaciones se observó con la tarea FT. La FT computarizada solo se correlacionó con la puntuación total de UPDRSIII como se esperaba. La evaluación clínica de FT es parte de UPDRSIII. Curiosamente, la puntuación total de UPDRSIII también se correlacionó con el rendimiento en el TRS, esto podría mostrar

una posible correlación de la velocidad de procesamiento de la información cognitiva con el rendimiento motor global.

La mayor duración de la enfermedad y una mayor estadificación de HY se correlacionaron con un rendimiento más lento en la tarea de SRT, pero también con peor puntuación en LOS, LOS-TIME y PT-UPDRS III. LOS también tuvo una correlación negativa significativa con la dosis diaria equivalente de levodopa (LEDDs) [228], esto está en línea con la modulación previamente informada de los mecanismos de control postural en la EP por la dopamina [180]. Estos hallazgos están en línea con la relación conocida de progresión de la enfermedad con el peor equilibrio y velocidad de procesamiento de la información.

La relación encontrada entre la TRS con todas estas variables de evolución clínica indica que, puede ser un buen marcador de progresión de la enfermedad ya que se sabe que la función de los ganglios basales afecta a las variables motoras y cognitivas desde los estadios iniciales [229].

Curiosamente, ni la TRS ni la puntuación en LOS se correlacionaron con la edad en los pacientes con EP. Aunque se espera un equilibrio y una TRS en pacientes mayores, en los pacientes con EP esta relación parece estar influenciada principalmente por la enfermedad.

La falta de correlación de la tarea FT con la TRS o el equilibrio podría significar que los síntomas motores probablemente no sean suficientes para justificar estas alteraciones, aunque requiere una mayor investigación.

El equilibrio es hasta la fecha una característica clínica crucial utilizada para estadificar a los pacientes con EP de acuerdo con la escala HY y actualmente se evalúa mediante la prueba de tracción o Pull-Test. En el presente estudio, PT-UPDRS III se correlacionó negativamente con LOS. Esto es congruente con los hallazgos previos que sugieren que los pacientes con EP con PT-UPDRS III más altos tuvieron peores resultados en LOS [175]. De hecho, varios estudios muestran un deterioro del equilibrio antes de que las alteraciones en PT-UPDRS III se hagan evidentes [230].

Este estudio no estuvo exento de limitaciones. No se incluyeron pacientes con EP en estadios HY >3 porque se quería asegurarse de que los pacientes no estuvieran en un estado OFF o que tuvieran discinesias que interfirieran con la evaluación del equilibrio o el rendimiento de las tareas de FT. Aunque esto nos permitió tener una muestra más homogénea, puede haber limitado nuestra capacidad para explorar si las correlaciones evidenciadas siguen siendo válidas en estadios avanzados de la enfermedad o en ausencia de estimulación dopaminérgica (estado OFF).

Aunque la evidencia encontrada es una justificación sólida, las correlaciones son simplemente moderadas, esto puede deberse al número limitado de sujetos incluidos.

En concordancia con los resultados anteriores que indican que las medidas posturográficas de equilibrio pueden estar relacionadas con el rendimiento de la atención [227], sería deseable dilucidar si existe un componente particular de procesamiento de la información que justifique la lentitud evidenciada en las tareas de TRS observada en el presente estudio.

Estos resultados deben interpretarse como preliminares que requieren más estudios, pero plantean la clara posibilidad de que la tarea TRS pueda ser un instrumento informático accesible que permita predecir el rendimiento del equilibrio y apoyar la estadificación de la enfermedad. Esta evaluación objetiva puede tener un gran impacto en el manejo, clasificación y prevención de caídas en pacientes con EP.

5 OBJETIVO 3: Realizar un ensayo clínico aleatorizado, paralelo y controlado para validar un protocolo de rehabilitación de la atención sostenida y la velocidad de procesamiento de la información en pacientes con enfermedad de Parkinson que mejore el equilibrio de estos pacientes.

5.1 MÉTODO Y MATERIALES

5.1.1 Participantes

Se ha utilizado la lista de verificación SPIRIT 2013 para asegurar la calidad del protocolo de estudio realizado [28]

Se reclutaron un total de 36 pacientes ambulatorios con EP en el Hospital Beata María Ana y otros centros colaboradores entre marzo de 2021 y enero de 2022. Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión que se muestran en la Tabla 5.1.

El diseño del estudio fue un ensayo cruzado controlado aleatorizado simple ciego. (Figura 5.1). Los pacientes fueron divididos en dos grupos experimentales. Las características clínicas y demográficas de todos los participantes se muestran en la tabla 5.2.

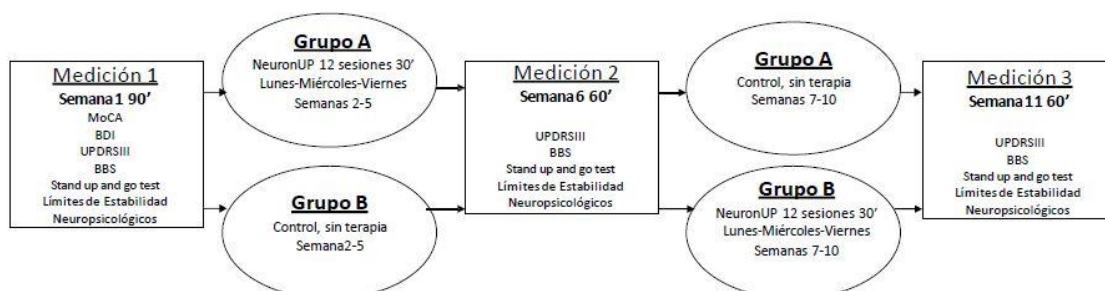


Figura 5.1: Representación esquemática de los procedimientos experimentales del estudio

Tabla 5.1: Criterios de Inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Enfermedad de Parkinson idiopática (diagnosticada según los criterios del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido). Etapa < III Hoehn-Yahr sin fluctuaciones motoras. Mayores de 18 años.	Deterioro cognitivo grave (MoCA < 24). Depresión activa moderada o grave (BDI > 14). Alteraciones cerebelosas. Cambios en la medicación dopaminérgica en los últimos 30 días. Cambios estructurales RM Comorbilidad severa (cáncer, EPOC grave, etc.). Datos atípicos para la EP idiopática. Dificultades visuales-perceptivas. Alteraciones sensoriales periféricas debidas a polineuropatía. Imposibilidad de operar una computadora debido a un deterioro motor Dependencia (mRS > 3).

Un investigador independiente utilizó un programa web de computación estadística en línea (www.randomization.com) para generar el programa de aleatorización. La aleatorización se hizo por bloques para asegurar que en ambos grupos hubiera el mismo número de pacientes en cada etapa de HY

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios descritos en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes antes de su inclusión, y el protocolo ya fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital 12 de Octubre el 15 de diciembre de 2020 (código de identificación del proyecto 20-516). El protocolo ha sido registrado en trial.gov NCT04730466.

5.1.2 Diseño y procedimientos experimentales

Todas las evaluaciones se realizaron en una sola sesión. En la primera evaluación se calculó la dosis equivalente de dopamina y el estadio de HY. Para verificar que cumplían con los criterios de elegibilidad, se les pidió a los pacientes que trajeran los informes del neurólogo, fueron evaluados a través de las pruebas Inventario de Depresión de Beck (BDI) y Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) y se comprobó su conocimiento sobre computadoras.

Se realizaron un total de 3 evaluaciones a todos los participantes. Medida 1 o inicial, medida 2 (post-tratamiento para el grupo A, control para el grupo B), y medida 3 (post-tratamiento para el grupo B, control para el grupo A). El evaluador no sabía a qué grupo pertenecían los participantes.

Las mediciones 2 y 3 se realizaron entre uno y tres días después de finalizada la intervención.

Para asegurar que todos los pacientes estuvieran en el estado "ON", las evaluaciones se realizaron una hora después de la toma de medicación.

5.1.2.1 Medidas Clínicas

Límites de estabilidad (LOS): Para medir objetivamente los límites de estabilidad (LOS), se utilizó el sistema de balanza portátil Biodex Biosway (Biodex, Versión 1.08, Biodex, Inc., Shirley, NY, EE. UU.). Esta prueba es un indicador satisfactorio del control dinámico de la estabilidad del paciente, en el que el sujeto desplaza su peso sobre una plataforma para controlar el movimiento del cursor para alcanzar objetivos en una pantalla. La posición de los objetivos ha sido preestablecida por el fabricante al 50% de los límites de estabilidad según la altura de cada paciente. Las variables dependientes de la prueba proporcionadas por la máquina son el tiempo (segundos) que tarda el sujeto en completar la prueba y el control direccional, que es la relación de la distancia recorrida por el cursor desde el centro hasta cada objetivo (basado en 100% siendo una línea recta desde el centro hasta el objetivo deseado). Cuanta más desviación hay del centro al objetivo, peor puntúa el sujeto. La puntuación mínima es 0 y la máxima 100 [29,30].

Berg Balance Scale (BBS): La BBS fue diseñada para medir los cambios de equilibrio. Es una escala de 14 ítems que califica cada ítem de 0 (peor) a 4 (mejor) a lo largo de un continuo de dependencia-independencia. Esta escala sumativa mide las habilidades de equilibrio observadas durante tareas que implican sentarse, pararse y cambios de postura y giros. Los puntajes totales son indicativos de las habilidades generales de equilibrio, con puntajes que van de 0 a 56. El BBS es relativamente fácil de administrar. Utiliza un formato de escala cuantitativa que tiene una fuerte consistencia interna y una buena confiabilidad entre evaluadores e intraevaluadores [31,32].

Stand up and go test cronometrado (SUGT): la tarea consiste en levantarse de una silla, caminar 3 m, dar la vuelta, volver a la silla y sentarse. Se mide el tiempo que lleva realizar la prueba y se calcula la variable dependiente tomando el promedio de tres intentos [33]. Esta medida es un buen indicador del equilibrio en pacientes con EP [34,35].

UPDRS III y Pull-Test: La descripción de esta tarea está detallada en el punto 4.1.2.1.

5.1.2.2 Medidas Neuropsicológicas

Trail Making Test [36,37]: Se trata de una medida de la velocidad combinada para la atención, la secuenciación, la búsqueda visual y mental, así como la función motora. Se compone de dos partes: A y B. Mientras la parte A requiere fundamentalmente habilidades visoperceptivas, la parte B requiere el funcionamiento de la memoria de trabajo, así como habilidades para el cambio de tarea [38]. La diferencia entre ambas partes (B-A) se toma como medida de control ejecutivo implicada en la alternancia entre las dos secuencias de letras y números [38]. En la parte A (TMT-A) el examinado debe unir con una línea continua 25 números consecutivos (1-2-3-4, etc.) que aparecen dentro de un círculo y están distribuidos de forma aleatoria en una lámina tamaño DIN-A4. La parte B (TMT-B) consiste también en una lámina en la que se encuentran distribuidos números y letras. El examinado debe unir con una línea continua unos y otras de forma alternativa (es decir, 1-A-2-B-3-C, etc.).

Test de Stroop [39–41]: la versión estandarizada empleada consta de tres láminas tamaño DIN-A4, cada una de las cuales contiene 100 elementos distribuidos en cinco columnas de 20 elementos. En la primera lámina (Stroop-P) aparecen las palabras 'ROJO', 'VERDE' y 'AZUL', ordenadas al azar e impresas en tinta negra; el examinado debe leer las palabras. En la segunda lámina (Stroop C) todos los elementos tienen la misma forma ('XXXX') pero están impresos en tinta azul, verde o roja; el examinado debe decir en voz alta cuál es el color de cada uno. En la tercera lámina (Stroop PC) aparecen las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda; el examinado debe nombrar el color de la tinta con la que está impresa la palabra, ignorando el significado

Velocidad de procesamiento-Clave de números [42]: Se trata de un subtest que forma parte de la Escala de Inteligencia Wechsler Adultos (WAIS-III). Consta de una lámina en la que se presentan en la parte superior 9 símbolos diferentes alineados a los que se les ha asignado un número consecutivo del 1 al 9, en la parte inferior aparecen ordenados de forma aleatoria números del 1 al 9 y debajo de cada uno de ellos un espacio en blanco en el que el examinado deberá dibujar el símbolo que le corresponde.

Velocidad de procesamiento-Búsqueda de Símbolos [42]: Se trata de una subprueba incluida en la Escala de Inteligencia Wechsler Adultos (WAIS-III). Consta de varias láminas en las que se presentan dos símbolos y a su lado otro conjunto de 5 símbolos. La persona evaluada debe decidir si alguno de los dos primeros símbolos, aparece en el segundo grupo, marcando sí o no en el lugar correspondiente.

Test de campanas [43]: Esta tarea es un instrumento con distractores el cual requiere una exploración visual horizontal en una hoja horizontal de tamaño A4. Los estímulos diana son figuras de campana y están ubicados de modo pseudo aleatorios, organizado en siete columnas conteniendo cinco campanas cada una de ellas. Las columnas están posicionadas en la hoja de papel de la siguiente manera: tres en el lado izquierdo, uno en el medio y tres en el lado derecho del papel.

5.1.2.3 Otras medidas

Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA). La batería de cribado MoCA fue diseñada para el cribado rápido de procesos cognitivos y la detección de posibles alteraciones. Incluye ítems para la evaluación de la atención/concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visuoconstructivas, pensamiento conceptual-abstracto, cálculo y orientación. El tiempo de paso es de unos 10 minutos. Las puntuaciones inferiores a 24 indican deterioro cognitivo, por lo que los pacientes con una puntuación inferior a 24 no se incluyeron en el estudio [6,44].

Inventario de Depresión de Beck: El BDI es un autoinforme de papel y lápiz compuesto por 21 ítems tipo Likert. El inventario propuesto inicialmente por Beck y sus versiones posteriores han sido los instrumentos más utilizados para detectar y evaluar la gravedad de la depresión [8]. Se excluyeron los pacientes con puntuaciones ≥ 14 en esta escala [45]

5.1.2.4 Protocolo de intervención

La intervención se realizó sobre la plataforma de neurorehabilitación cognitiva NeuronUP (Neuronup SL, La Rioja, España). Se realizó en el domicilio del paciente, siempre a la misma hora los lunes, miércoles y viernes durante 4 semanas. Las 12 actividades se dividieron en 3 sesiones de 4 ejercicios cada una. Todos los ejercicios tuvieron una duración de 7'30", sin incluir la explicación y los descansos. El número total de sesiones fue de 12. El neuropsicólogo responsable del proyecto revisaba diariamente los ejercicios realizados y los errores cometidos por los pacientes y estaba en contacto directo con ellos para resolver cualquier duda o problema que pudiera surgir. El día de la evaluación pre-intervención se explicó el protocolo a cada paciente y posteriormente se les aplicó una prueba para verificar que habían entendido correctamente el proceso.

El grupo A realizó la intervención después de la primera evaluación. El grupo B lo realizó después de la medición 2.

La intervención se centró en la rehabilitación de las VPI y la atención sostenida, aunque algunas tareas incluían más procesos cognitivos. La descripción de cada tarea se muestra en el apéndice B, tabla B.

5.1.3 Análisis de datos

Los análisis se realizaron utilizando el paquete de software SPSS (versión 25.00; SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.; IBM, Nueva York, NY, EE. UU.).

Se verificó que todas las variables cumplieran los supuestos de normalidad, igualdad de varianzas o esfericidad, realizando los ajustes necesarios en caso de que no se cumplieran.

Para el análisis de las variables demográficas se utilizó la prueba T para medidas independientes en variables cuantitativas y Chi-Cuadrado para variables cualitativas.

Se realizó un ANOVA mixto de tiempo x grupo, con el tiempo como factor intrasujetos (Medidas 1, 2 y 3) y el grupo como el factor intersujeto (Grupo A y Grupo B). Para los cambios producidos en cada grupo en cada una de las tareas, se realizó un ANOVA de medidas repetidas (Medidas 1, 2 y 3) para cada grupo experimental (Grupo A o Grupo B).

Para analizar el número de errores en las tareas neuropsicológicas (NPs), se realizó un ANOVA mixto de tiempo x grupo, con el tiempo como factor intrasujetos (Medidas 1, 2 y 3) y el grupo como el factor intersujeto (Grupo A y Grupo B). Para analizar el número de errores de cada grupo en cada una de las tareas, se realizó un ANOVA de medidas repetidas (Medidas 1, 2 y 3) para cada grupo experimental (Grupo A o Grupo B).

Para el análisis de la variable ordinal Pull-Test se realizó la prueba de rasgo de Friedman para medidas repetidas para cada uno de los grupos (A y B) y la prueba del signo de Wilcoxon para comparaciones múltiples.

El análisis post hoc se realizó con la corrección de Bonferroni. El nivel de significación adoptado fue de $p < 0,05$.

5.2 RESULTADOS

5.2.1 Demográficos

No se encontraron diferencias entre el grupo A y el grupo B en sexo ($\chi^2(1) = .33$; $p = .566$), HY ($\chi^2(4) = 2.97$; $p = 0.563$), edad ($t(31) = .307$; $p = .0761$), años de enfermedad ($t(31) = .867$; $p = 0.731$), dosis equivalente de levodopa ($t(31) = -.187$; $p = 0.853$), UPDRS III ($t(31) = .938$, $p = 0.905$), escolaridad ($t(31) = -.467$; $p = 0.644$), MoCA ($t(31) = -1.15$; $p = 0.260$) y BDI ($t(31) = -.077$; $p = 0.939$). Los resultados se muestran en la tabla 5.2.

Tabla 5.2: Medias y desviación estándar de los datos demográficos y clínicos de los participantes.

	Grupo A	Grupo B	<i>p</i>
N (varones)	15 (9)	18 (9)	0.566
Edad en años	63,67 ± 11,8	62,56 ± 8,9	0.761
Educación en años	13,73 ± 3,3	14,22 ± 2,7	0.644
Duración enfermedad en años	7.27 ± 5.2	7,89 ± 5,1	0.731
MoCA	25,60 ± 2,7	26,50 ± 1,8	0.260
BDI	11,50 ± 6.4	11,71 ± 7,55	0.939
HY	Mo = 2	Mo = 2	0.532
LEDDs	875,73 ± 347,9	908,22 ± 593,55	0.853

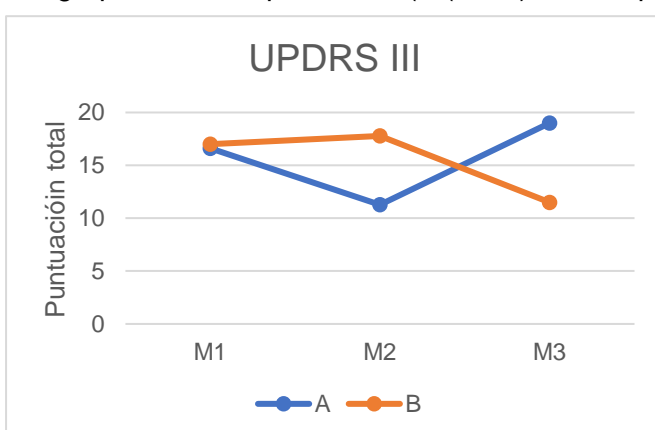
Nota: MoCA: Montreal Cognitive Assessment; BDI: Inventario de Depresión de Beck; HY: Escala de Hoehn y Yahr; Mo: Moda; LEDDs: Dosis diarias equivalentes de L-DOPA; *p*: significación

5.2.2 Variables clínicas

Las puntuaciones medias y la desviación estándar de cada una de las pruebas se muestran en la tabla 5.3

5.2.2.1 UPDRS III

En la puntuación total en la escala UPDRS III no se encontraron diferencias en el grupo experimental (A o B) ($F(1, 31) = .006$; $p = 0.937$) ni en el tiempo ($F(2, 62) = 1.89$; $p = 0.159$). Se encontraron diferencias significativas en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 17.25$; $p < 0.001$). Las diferencias en la interacción las encontramos en la medición 2 en la que se observó una mejoría en las puntuaciones del grupo A con respecto al B ($F(1, 31) = 7.10$; $p = 0.012$) y en la medición 3 donde la



mejoría se observó en el grupo que acababa de recibir la terapia ($F(1, 31) = 7.86$; $p = 0.009$), como era de esperar, no hubo diferencias en la medición 1 ($F(1, 31) = .015$; $p = 0.905$).

Figura 5.2: Resultados UPDRS III

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 7.85; p = 0.003$). Las comparaciones múltiples mostraban diferencias entre la medición 2 y 3 con un marcado empeoramiento en la puntuación media ($p = 0.012$), pero no entre la 1 y la 2, aunque se observó una tendencia a la mejoría, ($p = 0.086$) y la 1 y la 3 ($p = 0.086$). En el grupo B encontramos diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 13.85; p < 0.001$). Las diferencias entre las distintas mediciones las encontramos entre la medición 1 y 3 ($p = 0.005$) y la 2 y la 3 ($p = 0.001$), con lo que podemos observar una clara mejoría tras la terapia cognitiva, no encontramos diferencias entre la 1 y la 2 ($p = 1.000$).

Los resultados en esta tarea nos indican que, ambos grupos mejoraron tras la terapia cognitiva, pero solo el grupo que la recibió en segundo lugar tuvo una mejoría significativa.

5.2.2.2 Pull-Test

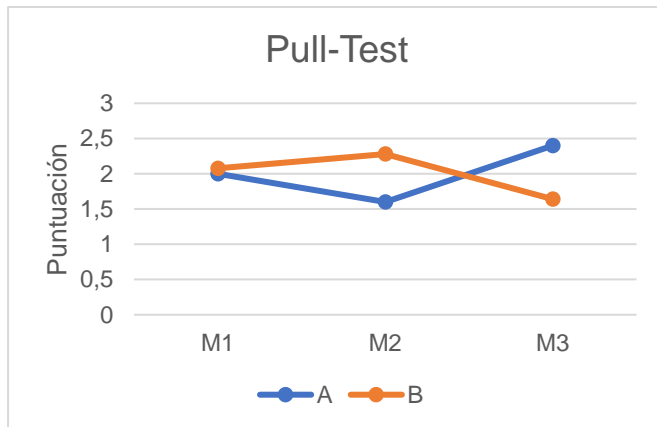


Figura 5.3: Resultados Pull-Test

En el ítem de la UPDRS III que mide el equilibrio en pacientes con EP, se encontraron diferencias significativas en el grupo A entre las tres mediciones ($\chi^2(2) = 9.93; p = .007$) al igual que en grupo B ($\chi^2(2) = 6.78; p = .034$). En grupo A no hubo diferencias entre la medición 1 y la 2, aunque se observó una ligera mejoría en la

puntuación en este ítem ($z = -1.68; p = .096$) y la 1 y 3 ($z = -1.68; p = .096$), encontramos diferencias significativas entre la medición 2 y la 3 con un empeoramiento en la puntuación ($z = -2.64; p = .008$). En el grupo B las diferencias significativas se encontraron entre la medición 1 y la medición 3 ($z = -2.12; p = .034$), y la medición 2 y la 3 ($z = -2.18; p = .029$). No obteniendo diferencias entre la medición 1 y 2 ($z = -1.00; p = .317$), lo que nos indica que, tras la terapia cognitiva, los pacientes de este grupo mejoraron en el equilibrio medido a través del test del empujón (Pull-Test).

Tras la terapia cognitiva, ambos grupos mejoraron su puntuación en este ítem, pero solo el grupo B tuvo diferencias significativas tras la misma.

5.2.2.3 SUGT

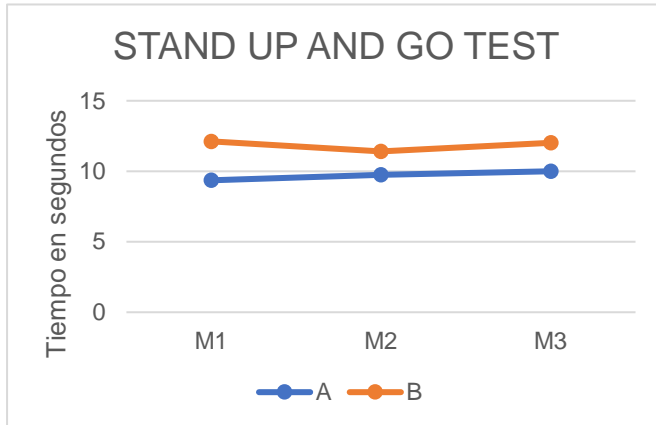


Figura 5.4: Resultados SUGT

En la prueba SUGT no se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = .985$; $p = 0.329$), en el tiempo ($F(2, 62) = .377$; $p = 0.688$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 0.630$; $p = 0.536$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A mostraron que, no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = .565$; $p = 0.575$). En el grupo B tampoco se encontraron diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = .514$; $p = 0.603$).

Estos resultados muestran que, en tiempo medio en recorrer 3 metros, no varió tras la terapia y tampoco tras el periodo que no la recibieron.

5.2.2.4 LOS

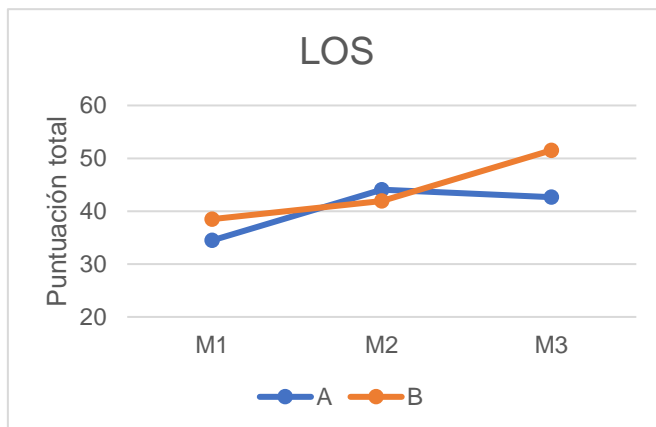


Figura 5.5: Resultados LOS

En la puntuación total en la prueba de Límites de estabilidad, se encontraron diferencias significativas en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 3.92$; $p = 0.025$) y en el tiempo ($F(2, 62) = 15.25$; $p < 0.001$). Como era de esperar, no hubo diferencias en el grupo experimental (A o B) ($F(1, 31) = .611$; $p = 0.440$).

En las comparaciones múltiples del tiempo, se encontró que existían diferencias entre la medición 1 y la 2 ($p = 0.002$), la 1 y la 3 ($p < 0.001$), pero no entre la 2 y la 3 ($p = 0.221$). A pesar de ser significativa la interacción, las diferencias en las comparaciones por pares entre las distintas mediciones y grupo experimental no fueron significativas: Medición 1 ($F(1, 31) = .611$; $p = 0.440$), medición 2 ($F(1, 31) = .169$; $p = 0.684$) y la medición 3 ($F(1, 31) = 3.46$; $p = 0.073$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A indicaron que, había diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 7.85$; $p = 0.002$). En las

comparaciones múltiples se encontraron diferencias entre la medición 1 y 2 ($p = 0.006$), entre la 2 y la 3 ($p = 0.020$) pero no entre la 1 y la 3 ($p = 1.000$). En el grupo B también hubo diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 11.96$; $p < 0.001$). Las diferencias en las comparaciones múltiples las encontramos entre la medición 1 y 3 ($p = 0.001$) y la 2 y la 3 ($p = 0.022$), no habiendo diferencias entre la 1 y la 2 ($p = 0.435$).

Ambos grupos mejoraron en la segunda medición, aunque el grupo que acababa de recibir la terapia cognitiva fue el único que tuvo una mejora significativa, en cuanto a la medición 3, el grupo B mejoró significativamente y el grupo A, tuvo un empeoramiento de sus puntuaciones, aunque sin llegar a los niveles de la medición 1.

5.2.2.5 LOS-TIME

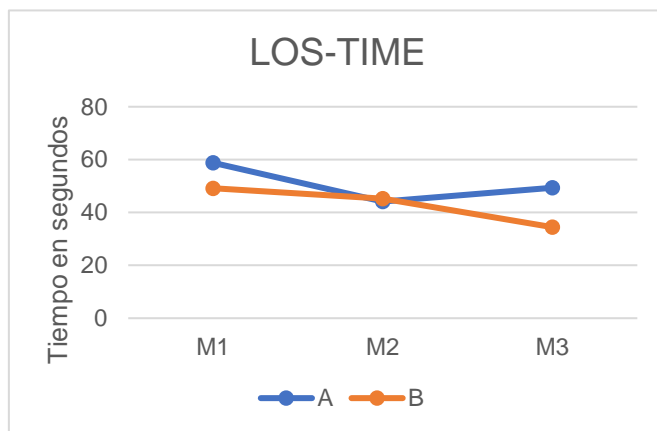


Figura 5.6: Resultados LOS-TIME

En el tiempo de realización de la tarea LOS, no se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = 2.45$; $p = 0.124$), ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 3.061$; $p = 0.054$). Si encontramos diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 62) = 7.34$; $p = 0.001$). En análisis de comparaciones múltiples,

encontramos diferencias entre la medición 1 y 2 ($p = 0.029$), entre la 1 y la 3 ($p = 0.003$), pero no entre la 2 y la 3 ($p = 1.000$). Aunque no hubo efecto de la interacción, ambos grupos se diferenciaron en la medición 3 ($F(1, 31) = 7.63$; $p = 0.010$) con un descenso en el tiempo de realización de la prueba en el grupo B y un aumento en el grupo A.

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que, hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 3.51$; $p = 0.047$). Aunque el factor tiempo fue significativo, en las comparaciones múltiples no encontramos diferencias entre la medición 1 la 2 ($p = 0.098$), entre la 1 y la 3 ($p = 0.227$) y la 2 y la 3 ($p = 1.000$). En el grupo B encontramos diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 8.00$; $p = 0.001$). Las diferencias en las comparaciones múltiples se encontraron entre la medición 1 y 3 ($p = 0.016$) y la 2 y la 3 ($p = 0.014$), pero no entre la 1 y la 2 ($p = 0.798$).

Aunque los resultados nos muestran que ambos grupos mejoraron tras la terapia, solo el grupo que la recibió en segundo lugar tuvo resultados significativos tras la misma.

5.2.2.6 BBS

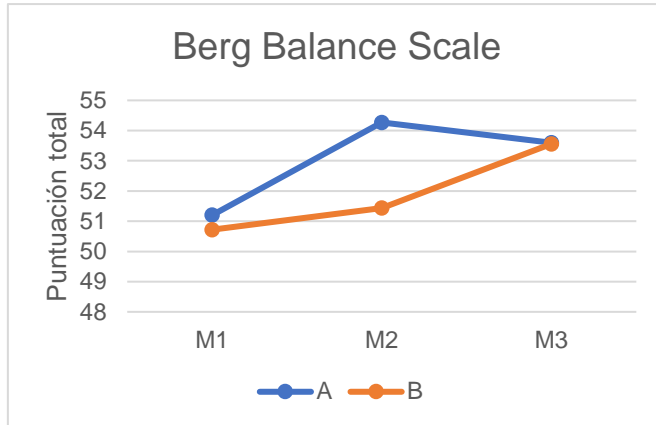


Figura 5.7: Resultados BBS

En la escala de equilibrio de Berg, hubo diferencias significativas en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 3.35$; $p = 0.042$) y en el tiempo ($F(2, 62) = 10.94$; $p < 0.001$) no encontrando diferencias en las comparaciones por pares de la interacción entre las distintas mediciones y el grupo

experimental: Medición 1 ($F(1, 31) = .40$; $p = 0.842$), medición 2 ($F(1, 31) = 1.99$; $p = 0.168$) y la medición 3 ($F(1, 31) = .001$; $p = 0.980$). En el factor tiempo, las diferencias se encontraron entre la medición 1 y la 2 ($p = 0.025$), la 1 y la 3 ($p = 0.001$), pero no entre la 2 y la 3 ($p = 0.160$). No encontramos diferencias en el grupo experimental (A o B) ($F(1, 31) = .325$; $p = 0.573$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que, hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 7.85$; $p = 0.011$). En las comparaciones múltiples no se encontraron diferencias entre las distintas mediciones (mediciones 1 y 2 ($p = 0.073$), mediciones 1 y la 3 ($p = 0.155$) y la 2 y la 3 ($p = 0.349$)). En el grupo B encontramos diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 9.85$; $p = 0.001$). Las diferencias en las comparaciones múltiples se obtuvieron entre la medición 1 y 3 ($p = 0.003$) y la 2 y la 3 ($p = 0.005$), como era de esperar, no hubo diferencias entre la 1 y la 2 ($p = 0.939$).

En el grupo A podemos ver una mejora tras la terapia que se mantiene en la medición 3, en el grupo B, aunque hubo una ligera mejora en la puntuación en la segunda medición, es en la medición 3 donde encontramos una diferencia significativa.

5.2.3 Variables Neuropsicológicas

Las medias y las desviaciones estándar de las pruebas que aparecen a continuación se muestran en la tabla 5.4. Los errores cometidos por los participantes en las distintas tareas se muestran en la tabla 5.5.

5.2.3.1 TMT-A

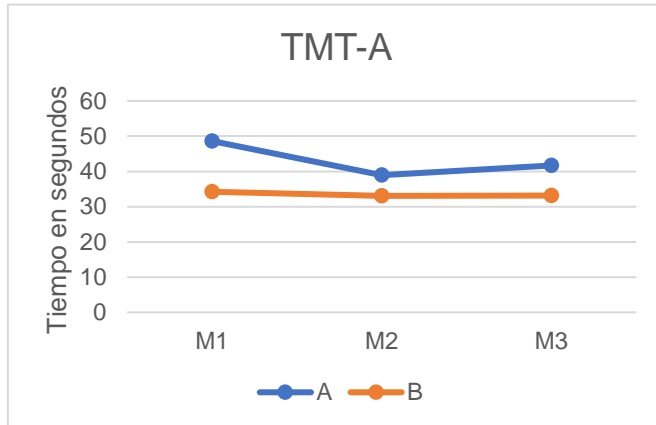


Figura 5.8: Resultados TMT-A

En el tiempo de realización de la tarea TMT-A, se encontraron diferencias significativas en el grupo experimental ($F(1, 31) = 4.286$; $p = 0.047$), y en el tiempo ($F(2, 62) = 5.168$; $p = 0.008$), pero no en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 3.084$; $p = 0.053$). Aunque el efecto de la interacción no fue significativo, hubo diferencias en la comparación por pares entre ambos grupos en la medición 1 ($p = 0.011$). Que hubiera diferencias en el grupo experimental y en la medición A, indicó que ambos grupos no estaban igualados inicialmente en esta tarea y aunque se observó un descenso en el tiempo de realización en el grupo A (figura 5.8), el tiempo en ese grupo fue mayor que en el grupo B.

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 5.467$; $p = 0.010$). Las diferencias se encontraron entre la medición 1 y la 2 ($p = 0.020$) y la 1 y la 3 ($p = 0.041$), entre la medición 2 y la 3 no hubo diferencias ($p = 1.00$). La mejora en la puntuación que se observó en el grupo A tras terapia cognitiva se mantuvo tras ella. En el grupo B no hubo diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = .221$; $p = 0.803$). En la figura 5.8 se puede observar como el tiempo en la realización de esta tarea se mantuvo constante en las tres mediciones.

Ninguno de los grupos tuvo errores en esta tarea en las distintas mediciones.

5.2.3.2 TMT-B

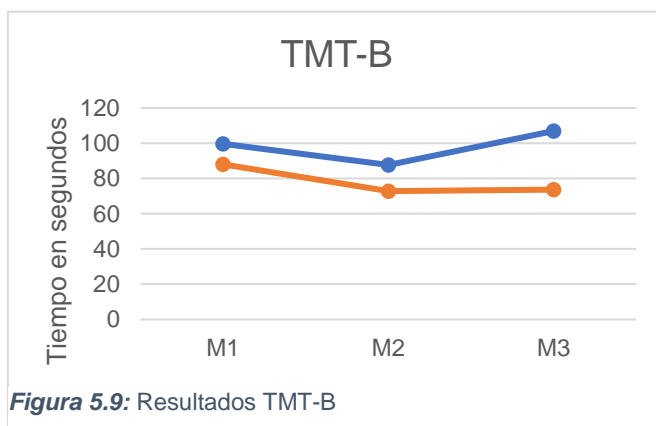


Figura 5.9: Resultados TMT-B

En el tiempo de realización de la tarea TMT-B, no se encontraron diferencias significativas en el grupo experimental ($F(1, 31) = 1.452$; $p = 0.237$), y en el tiempo ($F(2, 62) = 3.148$; $p = 0.050$). Encontrado diferencias en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 4.371$; $p = 0.017$). En las comparaciones por pares de la interacción, tampoco hubo

diferencias entre las distintas mediciones y grupo experimental: Medición 1 ($F(1, 31) = .146$; $p = 0.705$), medición 2 ($F(1, 31) = 1.227$; $p = 0.276$) y la medición 3 ($F(1, 31) = 3.156$; $p = 0.085$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 2.485$; $p = 0.102$). En el grupo B encontramos diferencias en el tiempo ($F(1.39, 23.70) = 6.834$; $p = 0.009$). Las diferencias en el tiempo del grupo B se encontraban entre la medición 1 y la 2 ($p < 0.001$) y la 1 y la 3 ($p = 0.038$), no hubo diferencias entre la medición 2 y la 3 ($p = 1.00$).

En ambos grupos se observó una mejora en el tiempo en la medición 2, pero en el grupo A, hubo un empeoramiento tras un mes de recibir la terapia, y en el grupo B, el tiempo se mantuvo estable tras la misma.

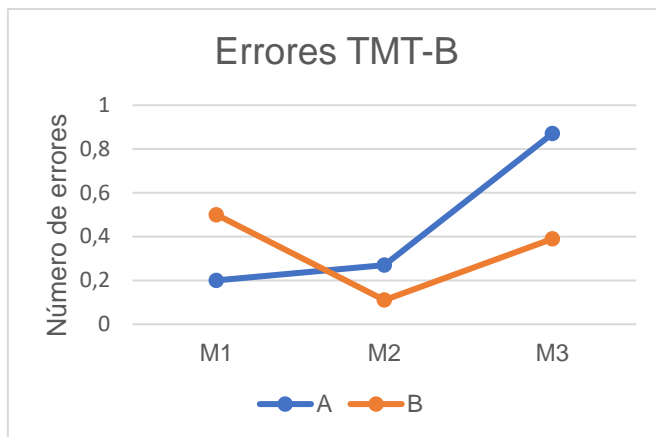


Figura 5.10: Número de errores TMT-B

En el número de errores al realizar la tarea TMT-B, no se encontraron diferencias significativas en el grupo experimental ($F(1, 31) = 0.622$; $p = 0.436$), en el tiempo ($F(1.68, 52.02) = 2.353$; $p = 0.104$) y en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(1.68, 52.02) = 1.822$; $p = 0.170$). No encontramos

diferencias en las comparaciones por pares de la interacción entre las distintas mediciones y grupo experimental: Medición 1 ($F(1, 31) = 1.532$; $p = 0.225$), medición 2 ($F(1, 31) = .915$; $p = 0.346$) y la medición 3 ($F(1, 31) = 1.608$; $p = 0.214$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A mostraron que, no había diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 2.746$; $p = 0.081$). En el grupo B tampoco se encontraron diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 1.122$; $p = 0.337$).

En la figura 5.10 podemos observar un aumento de los errores en el grupo A al mes de recibir la terapia, y en el grupo B tras recibirla. Al no obtener diferencias significativas en ninguna de las condiciones analizadas, podemos afirmar que ambos grupos cometieron el mismo número de errores en esta tarea.

5.2.3.3 TMT B-A

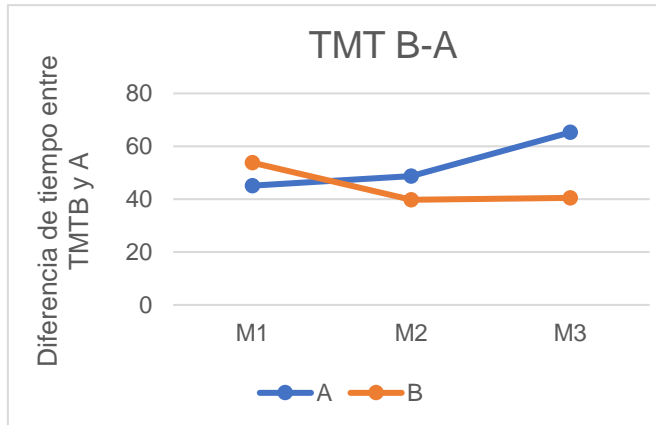


Figura 5.11: Resultados TMTB-A

En la diferencia de tiempo entre la prueba TMT-B y la prueba TMT-A no se encontraron diferencias significativas en el grupo experimental ($F(1, 31) = .595$; $p = 0.446$), y en el tiempo ($F(2, 62) = 1.741$; $p = 0.184$), pero si se encontró diferencias en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 6.443$; $p = 0.003$). Aunque hubo un efecto de la interacción, no se obtuvieron diferencias en las comparaciones por pares entre las distintas mediciones y grupo experimental: Medición 1 ($F(1, 31) = .598$; $p = 0.457$), medición 2 ($F(1, 31) = .784$; $p = 0.383$) y la medición 3 ($F(1, 31) = 2.986$; $p = 0.094$), siendo la más cercana a la significación, la diferencia entre ambos grupos en la medición 3.

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos mostraron que, no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 3.134$; $p = 0.059$) aunque el nivel de p estuvo cercano a la significación. En el grupo B se encontraron diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 5.807$; $p = 0.007$). En este grupo solo hubo diferencias significativas entre la medición 1 y la 2 ($p = 0.003$), pero no entre la medición 2 y la 3 ($p = 1.00$) y la 1 y la 3 ($p = 0.059$), la diferencia significativa en este grupo se obtuvo tras no recibir terapia, tras la misma, la puntuación se mantuvo estable.

5.2.3.4 Stroop Palabra

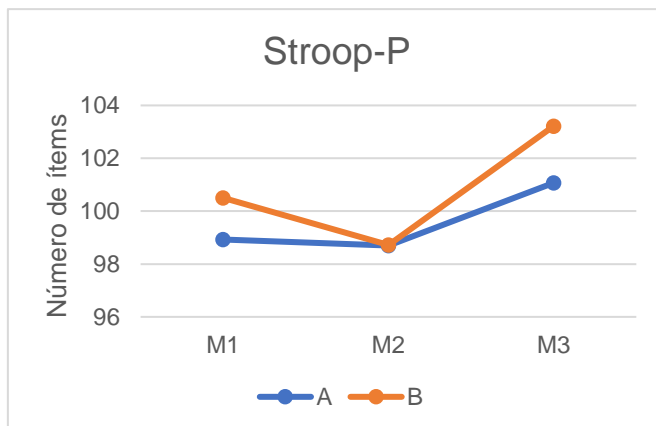


Figura 5.12: Resultados Stroop-Palabra

En la tarea de leer palabras de la prueba Stroop, no se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = .037$; $p = 0.848$), en el tiempo ($F(2, 62) = 3.136$; $p = 0.055$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 0.328$; $p = 0.729$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A mostraron que, no existían diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = .617$; $p = 0.547$). En el grupo B sí se encontraron diferencias

en el tiempo ($F(2, 34) = 3.651$; $p = 0.037$). El análisis de comparaciones múltiples nos indicó que hubo diferencias entre la medición 2 y la 3 ($p = 0.034$).

Tanto el grupo A como el grupo B, aumentaron el número de palabras dichas en la tarea en la tercera medición, el grupo B tras un empeoramiento en la medición 2 con respecto a la inicial, su puntuación tras la terapia mejoró significativamente. El grupo A se mantuvo estable tras la terapia, mejorando en la última evaluación (figura 5.12). Los pacientes no cometieron ningún error en esta tarea.

5.2.3.5 Stroop Color

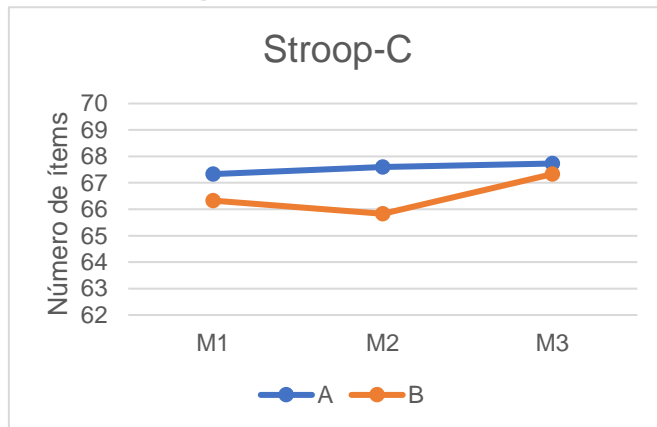


Figura 5.13: Resultados Stroop-Color

En la denominación de colores de la tarea Stroop, no se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = .041$; $p = 0.840$), en el tiempo ($F(2, 62) = .316$; $p = 0.851$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 0.097$; $p = 0.907$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = .010$; $p = 0.990$). En el grupo B tampoco encontramos diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = .517$; $p = 0.601$).

Como podemos observar en la figura 5.13, el grupo A se mantuvo estable en sus tres mediciones, en cambio, el grupo B mejoró no significativamente en la medición tras la terapia cognitiva. No hubo errores en esta tarea por parte de los pacientes.

5.2.3.6 Stroop Palabra x Color

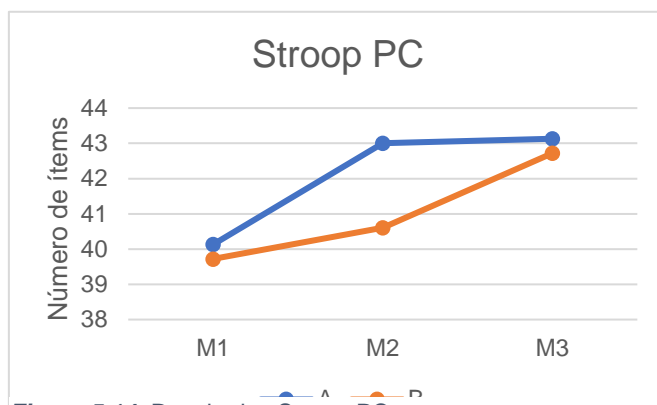


Figura 5.14: Resultados Stroop-PC

En la condición que mide el efecto de la interferencia, no se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = .082$; $p = 0.777$), en el tiempo ($F(1.57, 48.64) = 2.681$; $p = 0.091$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(1.57, 48.64) = 0.380$; $p = 0.635$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A mostraron que, no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(1.45, 20.33) = 1.138$; $p = 0.323$). En el grupo B tampoco se encontraron diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 2.140$; $p = 0.133$).

Las diferencias en esta tarea no son significativas en ninguna de las condiciones, aunque en la figura 5.14 se observa que el grupo A mejoró tras la terapia, manteniendo la puntuación al mes de esta, y el grupo B tuvo una leve mejoría en la medición 2, pero tuvo un mayor aumento en el número de ítems dichos en la medición 3.

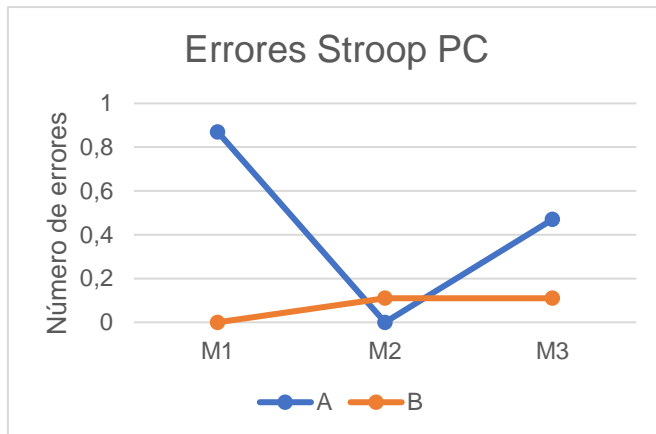


Figura 5.15: Número de errores Stroop PC

En el número de errores en esta condición de la tarea Stroop no se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = .082$; $p = 0.777$), en el tiempo ($F(1.57, 48.64) = 2,681$; $p = 0.091$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(1.57, 48.64) = 0.380$; $p = 0.635$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A indicó que hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 4.154$; $p = 0.026$). En las comparaciones múltiples no se observó diferencias entre las tres mediciones (1 vs 2 ($p = 0.066$), 2 vs 3 ($p = 0.205$) y 3 vs 2 ($p = 0.698$)). En el grupo B no se encontraron diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 1.000$; $p = 0.378$).

La diferencia en el número de errores en esta tarea no es significativa comparando ambos grupos, aunque en la comparación en el grupo A, podemos observar un menor número de errores tras la terapia.

5.2.3.7 Stroop Resistencia a la Interferencia

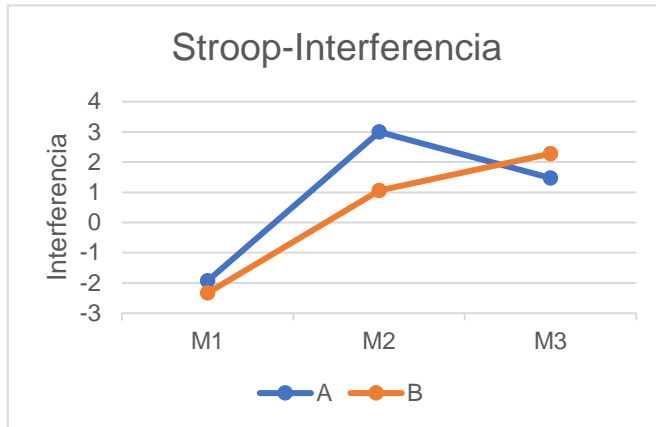


Figura 5.16: Resultados interferencia Stroop

En el efecto de resistencia a la interferencia no se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = .050$; $p = 0.824$), ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 0.684$; $p = 0.509$). Se obtuvieron diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 62) = 7.977$; $p = 0.001$)

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A mostraron que, no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 3.275$; $p = 0.053$). En el grupo B sí se encontraron diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 5.841$; $p = 0.007$). Las comparaciones múltiples en el grupo B mostraron que, entre la medición 1 y la 3 hubo diferencias significativas ($p = 0.035$) pero no entre el resto de las mediciones (1 vs 2 ($p = 0.082$), 2 vs 3 ($p = 0.848$)).

Ambos grupos partieron de puntuaciones negativas en la interferencia, una puntuación negativa sugiere un efecto de la interferencia y peor control inhibitorio [39], tras la segunda medición, las puntuaciones de ambos grupos mejoraron, el grupo A tras un mes de finalización de la terapia, empeoró levemente su puntuación, pero el grupo que la acababa de realizar siguió mejorando (figura 5.16).

5.2.3.8 Clave de Números

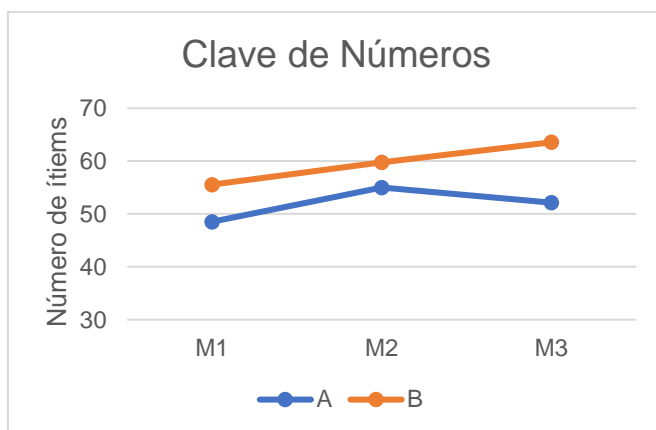


Figura 5.17: Resultados Clave de Números

En la tarea de Clave de números del WAIS-III, encontramos diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 62) = 7.204$; $p = 0.002$), pero no se encontraron en el grupo experimental ($F(1, 31) = 1.429$; $p = 0.241$), ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 1.966$; $p = 0.149$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A mostraron diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 3.649$; $p = 0.039$). Las diferencias entre

las distintas mediciones se encontraron entre la medición 1 y la 2 ($p = 0.047$), pero no en el resto de las comparaciones (medición 2 vs 3 ($p = 0.877$), medición 1 vs 3 ($p = 0.373$)). En el grupo B también encontramos diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 5.679$; $p = 0.007$). La diferencia significativa en este grupo se encontró entre la medición 1 y la 3 ($p = 0.018$), pero no entre el resto de las mediciones.

Ambos grupos mejoraron tras la terapia cognitiva, aunque en el grupo B, la mejoría se hace más evidente entre la primera y la última medición y el grupo A empeoró ligeramente al mes de esta, aunque sin llegar a los niveles iniciales.

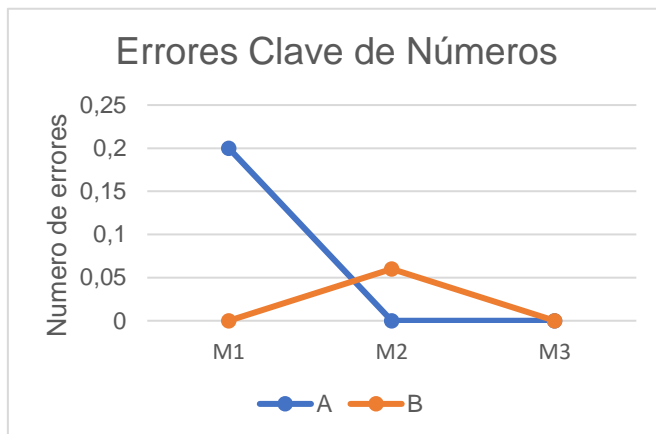


Figura 5.18: N.º errores clave de números

En el número de errores en la tarea de Clave de números, se encontraron diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 62) = 1.517$; $p = 0.227$), ni en el grupo experimental ($F(1, 31) = .990$; $p = 0.327$), ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 2.572$; $p = 0.085$)

En los ANOVA de medidas repetidas realizados a cada grupo experimental, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo en el grupo B ($F(2, 34) = 1.000$; $p = 0.378$), ni en el grupo A ($F(2, 28) = 1.909$; $p = 0.189$).

Esta tarea se realizó de manera eficaz en ambos grupos en todas las mediciones, aunque observamos un menor número de errores en el grupo A tras la terapia.

5.2.3.9 Búsqueda de Símbolos

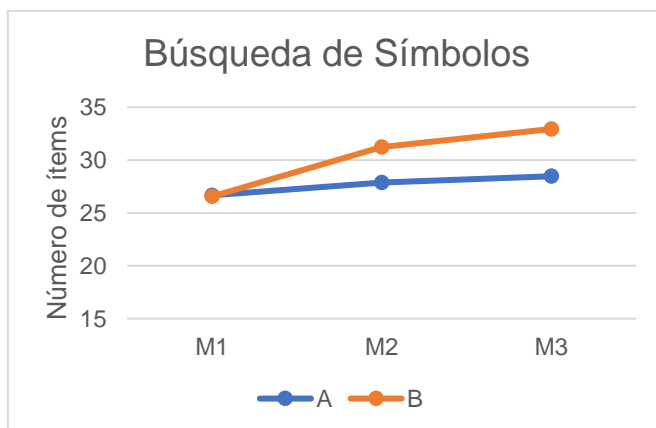


Figura 5.19: Resultados Búsqueda Símbolos

En la tarea de búsqueda de símbolos, se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = 1.255$; $p = 0.571$), en el tiempo ($F(1.62, 50.33) = 3.095$; $p = 0.064$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(1.62, 50.33) = 0.306$; $p = 0.692$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = .409$; $p = 0.668$). En el grupo B sí se encontraron diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 7.164$; $p = 0.003$). La diferencia significativa en este grupo se encontró entre la medición 1 y la 3 ($p = 0.022$), pero no entre el resto de las mediciones (medición 1 vs 2 ($p = 0.126$), medición 2 vs 3 ($p = 0.117$)).

Ambos grupos partieron de la misma puntuación inicial, el grupo A prácticamente mantuvo dicha puntuación, pero en el grupo B hubo una mejora en las mediciones 2 y 3, aunque solo fue significativo la diferencia entre la puntuación 1 y la 3, el resto están cercanas a la significación.

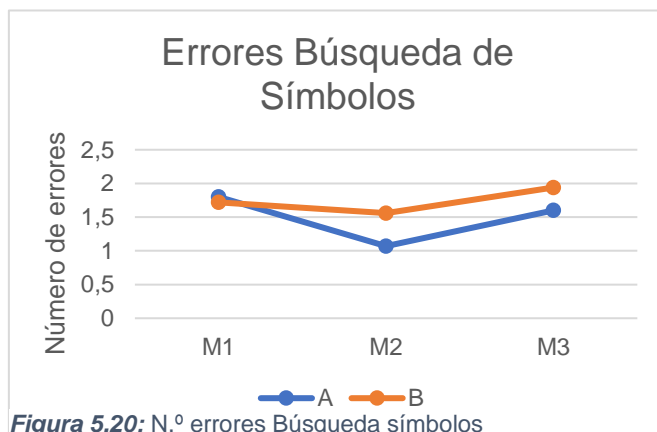


Figura 5.20: N.º errores Búsqueda símbolos

En número de errores en la tarea de búsqueda de símbolos, no hemos encontramos diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = .022$; $p = 0.938$), en el tiempo ($F(2, 62) = .958$; $p = 0.389$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = .771$; $p = 0.467$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A indicó que no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 1.691$; $p = 0.203$). En el grupo tampoco se encontraron diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 0.395$; $p = 0.677$).

El número de errores en esta tarea se mantuvo constante en ambos grupos y mediciones.

5.2.3.10 Test de Campanas de Bell

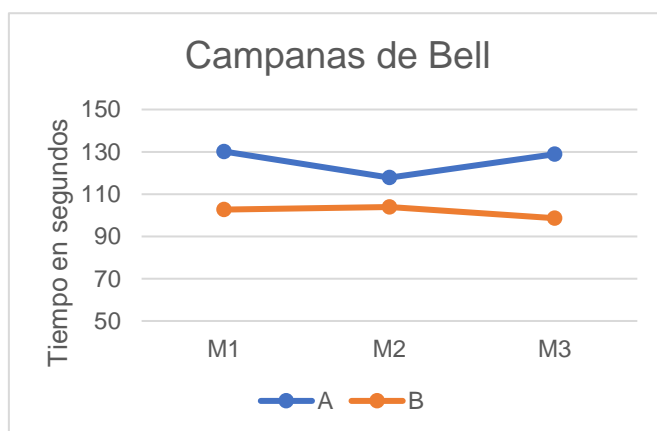


Figura 5.21: Resultados Campanas Bell

En la tarea de cancelación de campanas de Bell, no hemos se encontraron diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = 3.702$; $p = 0.064$), en el tiempo ($F(2, 62) = .645$; $p = 0.528$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 1.586$; $p = 0.213$). Aunque el efecto de la interacción fue no significativo,

hubo diferencias entre ambos grupos en la medición 1 ($p = 0.043$) y la medición 3 ($p = 0.047$)

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que no hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 1.350$; $p = 0.276$). En el grupo B tampoco encontramos diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = .464$; $p = 0.633$).

Los dos grupos partieron de puntuaciones distintas, el grupo B tardó menos tiempo en realizar la tarea que el grupo A y este tiempo se mantuvo constante en las tres mediciones, por el contrario, el grupo A descendió levemente el tiempo tras la terapia, volviendo a la puntuación inicial al mes de la misma.

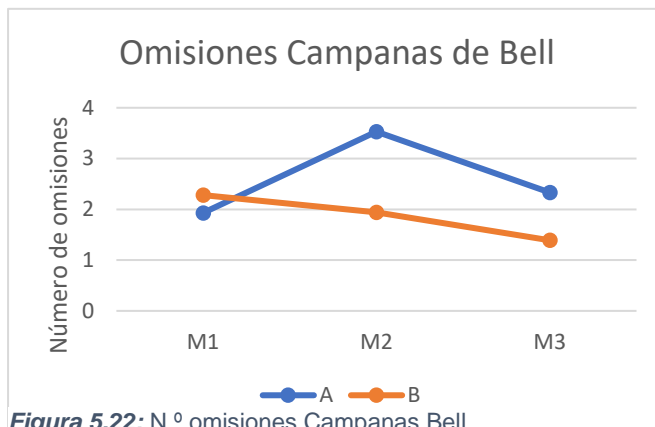


Figura 5.22: N.º omisiones Campanas Bell

En el número de omisiones en la tarea de las campanas de Bell, no encontramos diferencias en el grupo experimental ($F(1, 31) = 1.754$; $p = 0.195$), en el tiempo ($F(2, 62) = 2.637$; $p = 0.080$) ni en la interacción grupo experimental por tiempo ($F(2, 62) = 3.112$; $p = 0.052$).

Los resultados del ANOVA de medidas repetidas en el grupo A nos indicó que hubo diferencias significativas en el tiempo ($F(2, 28) = 3.708$; $p = 0.307$), sin haber diferencias significativas entre las distintas mediciones (tabla 5.4). En el grupo B no encontramos diferencias en el tiempo ($F(2, 34) = 1.554$; $p = 0.226$).

El grupo A cometió un mayor número de omisiones tras la terapia, sin que ello mejorara el tiempo de realización, en el grupo B, se mantuvo constante.

Tabla 5.3: Medias y desviación estándar de las variables clínicas analizadas

	Grupo	M1	M2	M3	Grupo	Tiempo x grupo			M1	M2	M3	M1/2	M2/3	M1/3
						<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>						
UPDRS III	A	16,60 ± 8,8	11,27 ± 5,4	19,00 ± 8,9	0.937	<0.001	0.159	0.905	0.012	0.009	0.086	0.584	0.012	
	B	17,00 ± 10,0	17,78 ± 8,1	11,50 ± 6,4										
Pull-Test	A	Rango 2,00	Rango 1,6	Rango 2,40	0.329	0.536	0.688	0.205	0.378	0.452	1.00	1.00	1.00	
	B	Rango 2,08	Rango 2,28	Rango 1,64										
SUGT	A	9,36 ± 2,6	9,75 ± 2,7	10,00 ± 2,3	0.440	0.025	<0.001	0.440	0.684	0.073	1.00	1.00	1.00	
	B	12,12 ± 7,9	11,41 ± 6,7	12,02 ± 10,0										
LOS	A	34,47 ± 13,4	44,07 ± 14,8	42,67 ± 16,1	0.124	0.054	0.001	0.238	0.815	0.010	0.098	0.227	1.00	
	B	38,50 ± 15,8	41,94 ± 14,7	51,52 ± 10,0										
LOS-Time	A	58,80 ± 26,7	44,13 ± 12,2	49,33 ± 21,5	0.573	0.042	0.001	0.842	0.168	0.980	0.073	0.155	0.349	
	B	49,17 ± 19,1	45,28 ± 15,1	34,44 ± 7,2										
BBS	A	51,20 ± 6,6	54,27 ± 2,7	53,60 ± 3,0	0.936	0.003	0.005	0.936	0.003	0.003	0.003	0.003	0.005	
	B	50,72 ± 6,9	51,44 ± 7,2	53,56 ± 6,2										

Nota: M: Medición; UPDRS III: Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (parte III, examen motor); SUGT: Stand Up and Go Test; LOS: Porcentaje de límites de estabilidad; LOS- TIME: Tiempo en segundos para realizar la prueba LOS; BBS: Berg Balance escala. *p*: significación.

Tabla 5.4: Medias y desviación estándar de las variables neuropsicológicas analizadas

	Grupo	M1	M2	M3	Grupo	T x G	Tiempo	M1	M2	M3	M1/2	M2/3	M1/3	
						<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	
TMTA	A	48,60 ± 21,3	38,93 ± 16,5	41,67 ± 19,9		0.047	0.053	0.009	0.011	0.199	0.119	0.020	1.00	0.041
	B	34,22 ± 6,7	33,06 ± 8,7	33,11 ± 9,9										
TMTB	A	99,73 ± 55,3	87,67 ± 48,2	106,93 ± 71,9		0.237	0.017	0.050	0.705	0.276	0.085	1.00	0.100	0.654
	B	88,00 ± 29,2	72,83 ± 27,5	73,61 ± 31,5										
TMT B-A	A	45,13 ± 38,5	48,73 ± 35,9	65,27 ± 54,7		0.446	0.003	0.184	0.457	0.383	0.094	1.00	0.198	0.189
	B	53,79 ± 27,8	39,78 ± 21,5	40,50 ± 24,5										
Stroop P	A	98,93 ± 20,9	98,7 ± 20,6	101,07 ± 21,3		0.848	0.711	0.055	0.815	0.999	0.743	1.00	0.675	1.00
	B	100,5 ± 17,3	98,72 ± 18,0	103,22 ± 16,1										
Stroop C	A	67,33 ± 18,6	67,60 ± 18,8	67,73 ± 21,5		0.840	0.907	0.851	0.886	0.566	0.933	1.00	1.00	1.00
	B	66,33 ± 11,5	65,83 ± 12,4	67,33 ± 10,2										
Stroop PC	A	40,13 ± 9,5	43,00 ± 14,9	43,13 ± 18,6		0.750	0.635	0.076	0.817	0.803	0.611	0.483	1.00	0.932
	B	39,72 ± 6,8	40,61 ± 8,4	42,72 ± 8,4										
Stroop Int	A	-1,93 ± 8,7	3,00 ± 6,5	1,47 ± 10,7		0.824	0.509	0.001	0.874	0.417	0.793	0.085	1.00	0.384
	B	-2,33 ± 5,5	1,06 ± 6,8	2,28 ± 6,8										
Clave de números	A	48,53 ± 19,9	55,00 ± 26,2	52,13 ± 23,3		0.241	0.149	0.002	0.256	0.509	0.115	0.047	0.877	0.373
	B	55,55 ± 14,6	59,78 ± 14,0	63,56 ± 17,1										
Búsqueda de símbolos	A	26,67 ± 12,1	27,87 ± 12,9	28,47 ± 11,7		0.271	0.692	0.064	0.390	0.354	0.191	1.00	1.00	1.00
	B	26,56 ± 6,6	31,22 ± 7,2	32,94 ± 7,3										
Campanas Bell	A	130,13 ± 45,5	117,80 ± 42,3	128,93 ± 50,8		0.271	0.213	0.528	0.043	0.304	0.047	0.618	0.808	1.00
	B	102,72 ± 28,3	103,89 ± 28,3	98,61 ± 32,7										

Nota: M: Medición; T x G: Tiempo por Grupo; TMT: Trail Making Test; P: Palabra; C: Color; PC: Palabra y color; Int: Interferencia; p: significación.

Tabla 5.5: Medias y desviación estándar de los errores en las variables neuropsicológicas analizadas

	Grupo	M1	M2	M3	Grupo	T x G	Tiempo	M1	M2	M3	M1/2	M2/3	M1/3
					<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
TMT- B	A	0,20 ± 0,6	0,27 ± 0,6	0,87 ± 1,2	0.436	0.177	0.114	0.225	0.346	0.214	1.00	0.323	0.227
	B	0,50 ± 0,8	0,11 ± 0,3	0,39 ± 1,0							0.269	0.863	1.00
Stroop PC	A	0,87 ± 1,3	0,00 ± 0,0	0,47 ± 0,9	0.027	0.006	0.039	0.008	0.194	0.161	0.066	0.205	0.698
	B	0,00 ± 0,0	0,11 ± 0,3	0,11 ± 0,47							0.489	1.00	0.994
Clave de números	A	0,20 ± 0,6	0,00 ± 0,0	0,00 ± 0,0	0.327	0.109	0.230	0.139	0.370	1,00	0.556	1.00	0.556
	B	0,00 ± 0,0	0,06 ± 0,2	0,00 ± 0,0							0.994	0.994	1.00
Búsqueda de símbolos	A	1,80 ± 1,7	1,07 ± 1,0	1,60 ± 1,2	0.389	0.467	0.938	0.390	0.354	0.191	0.429	0.450	1.00
	B	1,72 ± 1,7	1,56 ± 1,5	1,94 ± 7,3							1.00	1.00	0.994
Campanas Bell	A	1,93 ± 1,9	3,53 ± 2,8	2,33 ± 2,0	0.195	0.052	0.080	0.602	0.085	0.098	0.067	0.228	1.00
	B	2,28 ± 1,9	1,94 ± 2,4	1,39 ± 1,1							1.00	0.979	0.217

Nota: M: Medición; T x G: Tiempo por Grupo; TMT: Trail Making Test; PC: Palabra y color; p: significación

5.3 DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue mejorar los síntomas motores y el equilibrio en pacientes con EP a través de la rehabilitación cognitiva centrada en el entrenamiento de la velocidad de procesamiento de la información y la atención sostenida y comprobar si los cambios en el equilibrio estuvieran relacionados con mejores puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas.

La elección de los dominios cognitivos en los que se centra nuestro protocolo se hizo en base a los resultados de los objetivos 1 y 2, en el trabajo desarrollado para cumplir el objetivo 1 observamos que la principal diferencia de desempeño de componentes del procesamiento de la información entre controles y pacientes con EP son la percepción y atención [231]. En la investigación desarrollada para esclarecer el objetivo 2 demostramos que los dominios de percepción y atención tienen relación con el equilibrio en pacientes con EP [232]. Nuestros resultados previos, como se ha mencionado, están en línea con los de otros autores que también identifican la VPI en general y particularmente la atención como dominios importantes en el mantenimiento de la postura y los cambios en la marcha [195,196].

Aunque la mayoría de las tareas diseñadas buscan mejorar la VPI y la atención sostenida, algunas de ellas también podrían usarse para mejorar la inhibición y la atención dividida, componentes de las funciones ejecutivas.

En tarea Pull-Test, encargada de evaluar la estabilidad postural, se observó tendencia a la mejoría en ambos grupos después de la intervención sin embargo la significación estadística se ve solamente en el grupo B después de la intervención, esta tarea tiene poco efecto de aprendizaje, por lo que no es de esperar que la diferencia se produzca por la repetición de la tarea.

En la escala del balance de Berg (BBS), también se observa mejoría en los dos grupos después de la intervención, la falta de concordancia de estos resultados con aquellos vistos en la tarea Pull-Test en el grupo A se deben probablemente a una mayor sensibilidad de BBS ya que considera varios ítems.

En las mediciones instrumentales de equilibrio, tanto en LOS como LOS-TIME ambos grupos mejoraron sus puntuaciones tras la terapia cognitiva, en el grupo A las puntuaciones empeoran al mes de la terapia, pero sin ser significativo y sin llegar a los niveles iniciales, lo cual indica que probablemente el efecto también se pierde, pero a

un ritmo menor que el visto en el caso de el puntaje en UPDRSIII como se verá a continuación.

Se observan cambios significativos en la valoración de la escala UPDRSIII, el efecto de la interacción demuestra que la terapia fue eficaz para reducir los síntomas motores en ambos grupos. Los resultados apuntan a que la mejoría se pierde después de discontinuar la terapia como es evidente en el grupo A que empeoró significativamente sus puntuaciones un mes después de terminada la terapia. No se ha realizado un análisis pormenorizado de los ítems que mejoran salvo el Pull-Test que se incluye como variable en el estudio.

No se encontraron diferencias significativas en la prueba de Stand Up and Go en ninguna medición. Los autores que han demostrado cambios en la marcha, sobre todo en el congelamiento o freezing (FOG) usaron protocolos centrados en la rehabilitación de las funciones ejecutivas y en tareas visuoespaciales [205,233,234] a diferencia de nuestro protocolo que se basa en la rehabilitación de la atención y la velocidad de procesamiento.

Finalmente, el análisis de los puntajes de las tareas neuropsicológicas no refleja una mejoría significativa cuando son analizadas por dominios cognitivos, aunque individualmente alguna prueba tiene cambios significativos no se considera un resultado consistente. El grupo A tras la terapia mejoró las puntuaciones en el TMT-A, Clave de Números y control de la interferencia en la tarea Stroop, las dos primeras miden, entre otras cosas, velocidad de procesamiento y atención y el control de la interferencia principalmente, función ejecutiva, la mejora en estas puntuaciones podría haber dado lugar a la mejora observada en la tarea LOS [235–237]. En el grupo B, en cambio, solo se obtuvieron mejoras tras la terapia en la lámina palabra de la tarea Stroop, aunque también se encontraron diferencias significativas entre la medición 1 y la 3 en las tareas TMT-B, clave de números y búsqueda de símbolos, tareas relacionadas con la VPI, la atención sostenida y la búsqueda visual. [238,239]

La reserva cognitiva se considera determinante para la eficacia de terapias de rehabilitación tanto motora como cognitiva, este es un concepto que considera tanto las características propias de los pacientes como su estado de ánimo. En nuestro estudio no se ha considerado esta variable a la hora de asignación de pacientes a los grupos pero podría haber influido en los resultados dispares encontrados en algunas variables entre el grupo A y B [240,241]. En nuestro estudio, el programa adaptaba la dificultad a cada paciente, pero es posible que, las expectativas del grupo B respecto al efecto de la intervención fueran mayores que las que el grupo que recibió terapia en primer lugar. Es probable que el grupo A tuviese basalmente unas expectativas muy bajas en la última

evaluación ya que era consciente de no haber recibido intervención en la segunda fase del estudio, todo ello podría explicar las mejores puntuaciones post intervención en el grupo B.

Una forma de resolver la limitación creada por la expectativa de los pacientes en nuestro estudio podría haber sido la inclusión de un grupo que realizara entrenamiento en doble tarea o lo que es lo mismo, realizar entrenamiento cognitivo y rehabilitación del equilibrio a la vez. Aunque la mayoría de los estudios van encaminados a ese modelo, no se han encontrado resultados concluyentes en los síntomas motores que avalen la incorporación de ese grupo [242,243], pero sí un posible efecto de interacción entre la cognición y el control de la marcha [244].

En resumen, el entrenamiento cognitivo en atención sostenida y VPI mejora los síntomas motores y el equilibrio en pacientes con enfermedad de Párkinson, aunque la marcha no se ve beneficiada por la terapia. Es necesario un seguimiento a largo plazo y en estadios más avanzados de la enfermedad para poder comprender un poco más los mecanismos implicados y la duración de los efectos. Estos resultados cambian el paradigma de la rehabilitación del equilibrio que hasta la fecha se basa en terapia física sin considerar las variables cognitivas y abre camino al uso de la terapia cognitiva realizada en el propio domicilio del paciente como una herramienta para la prevención de caídas y rehabilitación del equilibrio.

6 DISCUSIÓN GENERAL

La enfermedad de Párkinson es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza no solo por los síntomas motores clásicos, sino que también hay una serie de síntomas no motores, como el deterioro cognitivo leve, que repercuten en la calidad de vida de los pacientes [245,246]. La alta incidencia del DCL-EP nos llevó a profundizar en la caracterización cognitiva de la enfermedad de Parkinson, para lograr esto, el objetivo general de esta tesis doctoral fue buscar y esclarecer qué componentes del procesamiento de la información están implicados en el enlentecimiento cognitivo que se ha documentado previamente en la Enfermedad de Parkinson y posteriormente se buscó la relación de los diferentes componentes del procesamiento de la información con la inestabilidad postural característica de esta enfermedad.

Finalmente, al obtener resultados prometedores en los dos estudios iniciales, pensamos ir más allá y probar el impacto en el equilibrio de un protocolo de rehabilitación cognitiva elaborado en base a los hallazgos de los dos primeros de los tres puntos que aborda la tesis.

Los resultados del primer estudio revelaron que, aunque los pacientes con EP eran más lentos que los controles sanos en todas las tareas de TR, los componentes básicos de la VPI (percepción y alerta sostenida) y la función motora serían los implicados en el enlentecimiento cognitivo de los pacientes. El abordaje a través del análisis ANCOVA para aislar los distintos componentes del procesamiento de la información, es una de las partes más novedosas de este estudio. No se había utilizado anteriormente este tipo de análisis para profundizar y, sobre todo, aislar el componente motor, que podía estar alterando los resultados de las tareas NPs y de TR [141,147], pero tampoco para aislar el resto de componentes de la VPI, ya que la metodología utilizada era la resta del tiempo de reacción de elección al tiempo de reacción simple, obviando el resto de componentes [134].

El segundo de los objetivos del estudio fue relacionar el tiempo de reacción simple con la estabilidad postural y los síntomas motores en la EP. Los resultados indicaron que, los pacientes con peores puntajes de UPDRS y con una peor estabilidad postural tienen una peor velocidad de procesamiento. Estos resultados van en línea con lo observado por otros autores, que relacionan una peor función cognitiva con una mayor inestabilidad postural [247–249] Los años de evolución de la enfermedad y el estadio según la escala Hoehn y Yahr, también se relacionan con una VPI más lenta. El estadio de la enfermedad ya se relacionó con peores puntuaciones en test neuropsicológicos, así como la duración de la enfermedad, pero no con la edad de los pacientes, estos

resultados van en línea de nuestros hallazgos [250–252]. La novedad de este trabajo, en comparación con los resultados ya obtenidos por otros autores, es la prueba elegida para medir la velocidad de procesamiento ya que se trata de una tarea informatizada de 4 minutos de realización y que da mucha información, pudiendo constituir un marcador evolutivo de la enfermedad.

Con los resultados obtenidos en los dos primeros estudios, se creó un protocolo de intervención neuropsicológica para mejorar el equilibrio y algunos síntomas motores a pacientes con EP. Los estudios revisados se centraban en la relación del equilibrio con las FFEE [227,253–255], pero no encontramos estudios basados en la mejora de la estabilidad postural a través del entrenamiento en la VPI y la atención, aunque sí, algún estudio relacionando la atención con el incremento de caídas [194,256].

El protocolo de intervención se elaboró siguiendo las recomendaciones de algunos autores como Orgeta, Alzahrani & Vennini y Biundo [154,155,158]. Aun siguiendo las recomendaciones, no se encontraron mejoras significativas y consistentes en los dominios cognitivos rehabilitados, aunque sí hubo mejoras en algunas de las tareas tras la rehabilitación, no se produjeron en ambos grupos por igual. Es posible que, como concluye Giustatiniani, la intervención debiera adaptarse a las deficiencias específicas de los pacientes y no usar un protocolo común, aunque ello dificultara el control experimental [149].

La mejora obtenida por los pacientes en las pruebas del equilibrio, demuestran que, aunque la terapia no fue del todo eficaz para mejorar la VPI y la atención, si lo fue para mejorar la estabilidad postural y los síntomas motores.

6.1 Relevancia y aplicación de los resultados

El objetivo general de esta tesis es profundizar en las alteraciones cognitivas en la EP, haciendo hincapié en la velocidad de procesamiento de la información, relacionar las alteraciones cognitivas con los síntomas motores y del equilibrio y, por último, crear un protocolo de rehabilitación del equilibrio basado en el entrenamiento cognitivo.

La velocidad de procesamiento de la información es la base de todos los procesos cognitivos y en la enfermedad de Párkinson, en relación con nuestros resultados, un marcador evolutivo de la enfermedad. Una simple tarea de ordenador, que evalúe el tiempo de reacción simple, podría ayudarnos a estadificar al paciente ya que se relaciona indirectamente con el equilibrio que es uno de los factores que considera la estadificación según la escala de Hoehn y Yahr.

Se demuestra que la rehabilitación cognitiva de los procesos atencionales constituye una aproximación válida para la rehabilitación del equilibrio en pacientes con EP.

Tanto la evaluación de las fases iniciales de la velocidad de procesamiento (TRS) como la rehabilitación cognitiva son potencialmente aplicables en el domicilio del paciente, reduciendo el riesgo de caídas y su morbilidad asociada.

Los resultados de esta tesis podrían tener un impacto relevante en la reducción del coste sanitario y recursos utilizados en el seguimiento de la enfermedad de Parkinson si en una fase posterior se automatizan tanto la evaluación computarizada como las tareas de rehabilitación cognitiva telemáticas.

6.2 Limitaciones del estudio

Todos los estudios incluidos en esta tesis doctoral se hicieron con un perfil muy definido de paciente. Pacientes sin deterioro cognitivo, sin síntomas depresivos, con un estadio de la enfermedad intermedio (HY I- III), en estado "ON". Esta homogeneidad de las muestras dificulta la generalización de los resultados a fases más avanzadas de la enfermedad o diferentes grados de deterioro cognitivo o deterioro cognitivo leve.

Otra limitación es la variabilidad en la dosis de equivalentes de levodopa que recibe cada sujeto. En esta enfermedad es conocido que se requiere una dosis individualizada para el control sintomático, la cual no se modifica al entrar al estudio. Esta limitación se solventa en el tercer estudio en el cual cada uno de los participantes era su propio control y su dosis total de equivalentes dopaminérgicos se tenía que mantener sin cambios durante todo el protocolo.

En el objetivo 3, las pérdidas asimétricas han causado una diferencia de sujetos entre ambos grupos, aunque los grupos siguen siendo comparables en sus variables, es deseable equiparar ambos grupos en el tamaño muestral, lo cual se planteará en el futuro.

En el objetivo 3, la dificultad o incapacidad para realizar las tareas que median los síntomas motores y la estabilidad postural impidió que se pudiera incluir a pacientes con un estadio de la enfermedad avanzado. Pero en los dos estudios iniciales sería deseable en el futuro incluir pacientes en estadios mayores a HY III.

Un problema informático eliminó el registro de las tareas de tiempos de reacción que originalmente estaban planteadas como una variable en el objetivo 3. La correlación de cambios en esta variable en respuesta a la rehabilitación serviría para evaluar su eficacia como mediadora de los cambios en el equilibrio. Se ha hecho un análisis parcial de algunos registros del grupo A que pudieron recuperarse y se observa una tendencia a la mejoría exclusivamente en la tarea de TRS, tal como se esperaba.

7 CONCLUSIONES

- 1- Los pacientes con EP son más lentos que los controles en todas las tareas de tiempos de reacción, teniendo la misma precisión en la realización que los controles sanos (H 1.1).
- 2- Tras el análisis de componentes ANCOVA, solo el componente percepción-alerta parece estar afectado en los pacientes con EP, en el resto de los componentes no había diferencias entre controles y pacientes con EP (H 1.2).
- 3- La lentitud en el procesamiento de la información medida a través de la tarea de TRS se correlaciona y puede predecir la inestabilidad postural en pacientes con EP (H 2.1).
- 4- No hay una relación clara entre el desempeño entre la tarea de tapping y la inestabilidad postural, pero sí con los síntomas motores y la duración de la enfermedad (H 2.2).
- 5- La edad de los pacientes no está relacionada con la lentitud en el procesamiento de la información, ni con la inestabilidad postural (H 2.2).
- 6- La duración de la enfermedad es un factor importante en el desempeño en las tareas de TR y LOS, existiendo una relación entre los años de enfermedad y una peor ejecución de los pacientes en ambas tareas (H 2.2).
- 7- Los pacientes con EP mejoraron su estabilidad postural tras el protocolo rehabilitación cognitiva centrada en la mejora de la VPI y la atención (H 3.1).
- 8- La puntuación de la escala UPDRS III se redujo tras el entrenamiento cognitivo, probablemente con influencia de la mejoría en Pull-Test. La marcha medida con la prueba Stand Up and Go no se vio beneficiada por este tipo de rehabilitación (H 3.2).

8 REFERENCIAS

1. Enfermedades crónicas diagnosticadas por CCAA y sexo. Población de 6 y más años con discapacidad. Available online: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?tpx=51400> (accessed on 21 June 2022).
2. Ana Pérez Menéndez Nota de Prensa, 11 de Abril: Día Mundial Del Parkinson 2020.
3. Benito León, J. Epidemiología de la enfermedad de Parkinson en España y su contextualización mundial. *Rev. Neurol.* **2018**, *66*, 125–134.
4. Lee, A.; Gilbert, R.M. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol. Clin.* **2016**, *34*, 955–965, doi:10.1016/j.ncl.2016.06.012.
5. Ou, Z.; Pan, J.; Tang, S.; Duan, D.; Yu, D.; Nong, H.; Wang, Z. Global Trends in the Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability of Parkinson's Disease in 204 Countries/Territories From 1990 to 2019. *Front. Public Health* **2021**, *9*.
6. García Ramos, R.; López Valdés, E.; Ballesteros, L.; Jesús, S.; Mir, P. garcia. *Neurol. Barc Ed Impr* **2016**, *31*, 401–413.
7. Cubo, E.; Alvarez, E.; Morant, C.; de Pedro Cuesta, J.; Martínez Martín, P.; Génova, R.; Freire, J.M. Burden of Disease Related to Parkinson's Disease in Spain in the Year 2000. *Mov. Disord.* **2005**, *20*, 1481–1487, doi:10.1002/mds.20622.
8. Martinez-Martin, P.; Forjaz, M.J.; Frades-Payo, B.; Bayés, A.; Fernández-García, J.; Benito-León, J.; Campos-Arillo, V.; Barberá, M.; Pondal, M.; Catalan, M.-J. Caregiver Burden in Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2007**, *22*, 924–931; quiz 1060, doi:10.1002/mds.21355.
9. Mappin-Kasirer, B.; Pan, H.; Lewington, S.; Kizza, J.; Gray, R.; Clarke, R.; Peto, R. Tobacco Smoking and the Risk of Parkinson Disease: A 65-Year Follow-up of 30,000 Male British Doctors. *Neurology* **2020**, *94*, e2132–e2138, doi:10.1212/WNL.00000000000009437.
10. Choudhry, M. Caffeine and Parkinson's Disease: A Comprehensive Review. *Int. J. Appl. Sci. Curr. Future Res. Trends* **2022**, *14*, 1–11.
11. Fan, B.; Jabeen, R.; Bo, B.; Guo, C.; Han, M.; Zhang, H.; Cen, J.; Ji, X.; Wei, J. What and How Can Physical Activity Prevention Function on Parkinson's Disease? *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020**, *2020*, e4293071, doi:10.1155/2020/4293071.
12. Belvisi, D.; Pellicciari, R.; Fabbrini, A.; Costanzo, M.; Pietracupa, S.; Lucia, M.D.; Modugno, N.; Magrinelli, F.; Dallochio, C.; Ercoli, T.; et al. Risk Factors of Parkinson Disease: Simultaneous Assessment, Interactions, and Etiologic Subtypes. *Neurology* **2020**, *95*, e2500, doi:10.1212/WNL.00000000000010813.
13. Langston, J.W.; Ballard, P.; Tetrud, J.W.; Irwin, I. Chronic Parkinsonism in Humans Due to a Product of Meperidine-Analog Synthesis. *Science* **1983**, *219*, 979–980, doi:10.1126/science.6823561.
14. Elbaz, A.; Clavel, J.; Rathouz, P.J.; Moisan, F.; Galanaud, J.-P.; Delebotte, B.; Alperovitch, A.; Tzourio, C. Professional Exposure to Pesticides and Parkinson Disease. *Ann. Neurol.* **2009**, *66*, 494–504, doi:10.1002/ana.21717.
15. Tanner, C.M.; Kamel, F.; Ross, G.W.; Hoppin, J.A.; Goldman, S.M.; Korell, M.; Marras, C.; Bhudhikanok, G.S.; Kasten, M.; Chade, A.R.; et al. Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environ. Health Perspect.* **2011**, *119*, 866–872, doi:10.1289/ehp.1002839.
16. The Genetics of Parkinson Disease - PubMed Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288112/> (accessed on 7 June 2022).
17. Blauwendraat, C.; Nalls, M.A.; Singleton, A.B. The Genetic Architecture of Parkinson's Disease. *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 170–178, doi:10.1016/S1474-4422(19)30287-X.
18. Klein, C.; Djarmati, A.; Hedrich, K.; Schäfer, N.; Scaglione, C.; Marchese, R.; Kock, N.; Schüle, B.; Hiller, A.; Lohnau, T.; et al. PINK1, Parkin, and DJ-1 Mutations in

- Italian Patients with Early-Onset Parkinsonism. *Eur. J. Hum. Genet.* **2005**, *13*, 1086–1093, doi:10.1038/sj.ejhg.5201455.
19. Sircar, E.; Rai, S.R.; Wilson, M.A.; Schlossmacher, M.G.; Sengupta, R. Neurodegeneration: Impact of S-Nitrosylated Parkin, DJ-1 and PINK1 on the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Arch. Biochem. Biophys.* **2021**, *704*, 108869, doi:10.1016/j.abb.2021.108869.
 20. Martin, I.; Dawson, V.L.; Dawson, T.M. Recent Advances in the Genetics of Parkinson's Disease. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **2011**, *12*, 301–325, doi:10.1146/annurev-genom-082410-101440.
 21. Schulte, C.; Gasser, T. Genetic Basis of Parkinson's Disease: Inheritance, Penetrance, and Expression. *Appl. Clin. Genet.* **2011**, *4*, 67–80, doi:10.2147/TACG.S11639.
 22. Natalia Ospina-García; Christian Pérez-Lohman; Juan Diego Vargas-Jaramillo; Amin Cervantes-Arriaga; Mayela Rodríguez-Violante Basal Ganglia and Behavior. *Rev. Mex. Neurocienc.* **2017**, *18*, 74–86.
 23. Thau, L.; Reddy, V.; Singh, P. Anatomy, Central Nervous System. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
 24. Nambu, A.; Tokuno, H.; Takada, M. Functional Significance of the Cortico-Subthalamo-Pallidal “hyperdirect” Pathway. *Neurosci. Res.* **2002**, *43*, 111–117, doi:10.1016/s0168-0102(02)00027-5.
 25. Svoboda, K.; Li, N. Neural Mechanisms of Movement Planning: Motor Cortex and Beyond. *Curr. Opin. Neurobiol.* **2018**, *49*, 33–41, doi:10.1016/j.conb.2017.10.023.
 26. Coe, B. Mechanisms of Saccade Suppression Revealed in the Anti-Saccade Task. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* **2017**, *372*, doi:10.1098/rstb.2016.0192.
 27. Meng, D.; Welton, T.; Elsarraj, A.; Morgan, P.S.; das Nair, R.; Constantinescu, C.S.; Evangelou, N.; Auer, D.P.; Dineen, R.A. Dorsolateral Prefrontal Circuit Effective Connectivity Mediates the Relationship between White Matter Structure and PASAT-3 Performance in Multiple Sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* **2020**, *42*, 495–509, doi:10.1002/hbm.25239.
 28. Jumah, F.R.; Dossani, R.H. Neuroanatomy, Cingulate Cortex. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
 29. Lapidus, K.A.B.; Stern, E.R.; Berlin, H.A.; Goodman, W.K. Neuromodulation for Obsessive-Compulsive Disorder. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* **2014**, *11*, 485–495, doi:10.1007/s13311-014-0287-9.
 30. Utter, A.A.; Basso, M.A. The Basal Ganglia: An Overview of Circuits and Function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2008**, *32*, 333–342, doi:10.1016/j.neubiorev.2006.11.003.
 31. Kelley, A.E. Ventral Striatal Control of Appetitive Motivation: Role in Ingestive Behavior and Reward-Related Learning. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2004**, *27*, 765–776, doi:10.1016/j.neubiorev.2003.11.015.
 32. Hikosaka, O.; Kim, H.F.; Yasuda, M.; Yamamoto, S. Basal Ganglia Circuits for Reward Value-Guided Behavior. *Annu. Rev. Neurosci.* **2014**, *37*, 289–306, doi:10.1146/annurev-neuro-071013-013924.
 33. Lanciego, J.L.; Luquin, N.; Obeso, J.A. Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2012**, *2*, a009621, doi:10.1101/cshperspect.a009621.
 34. Bayer, H.; Handel, A.; Glimcher, P. Eye Position and Memory Saccade Related Responses in Substantia Nigra Pars Reticulata. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* **2004**, *154*, 428–441, doi:10.1007/s00221-003-1735-7.
 35. Kravitz, A.V.; Freeze, B.S.; Parker, P.R.L.; Kay, K.; Thwin, M.T.; Deisseroth, K.; Kreitzer, A.C. Regulation of Parkinsonian Motor Behaviors by Optogenetic Control of Basal Ganglia Circuitry. *Nature* **2010**, *466*, 622–626, doi:10.1038/nature09159.
 36. Middleton, F.; Strick, P. Anatomical Evidence for Cerebellar and Basal Ganglia Involvement in Higher Cognitive Function. *Science* **1994**, *266*, 458–461, doi:10.1126/science.7939688.

37. Takakusaki, K.; Habaguchi, T.; Ohtinata-Sugimoto, J.; Saitoh, K.; Sakamoto, T. Basal Ganglia Efferents to the Brainstem Centers Controlling Postural Muscle Tone and Locomotion: A New Concept for Understanding Motor Disorders in Basal Ganglia Dysfunction. *Neuroscience* **2003**, *119*, 293–308, doi:10.1016/S0306-4522(03)00095-2.
38. Mazzone, P.; Lozano, A.; Stanzione, P.; Galati, S.; Scarnati, E.; Peppe, A.; Stefani, A. Implantation of Human Pedunculopontine Nucleus: A Safe and Clinically Relevant Target in Parkinson's Disease. *NeuroReport* **2005**, *16*, 1877–1881, doi:10.1097/01.wnr.0000187629.38010.12.
39. Obeso, J.A.; Rodríguez-Oroz, M.C.; Benitez-Temino, B.; Blesa, F.J.; Guridi, J.; Marin, C.; Rodriguez, M. Functional Organization of the Basal Ganglia: Therapeutic Implications for Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* **2008**, *23*, S548–S559, doi:10.1002/mds.22062.
40. Hornykiewicz, O. The Discovery of Dopamine Deficiency in the Parkinsonian Brain. *J. Neural Transm. Suppl.* **2006**, 9–15, doi:10.1007/978-3-211-45295-0_3.
41. Gerfen, C.R. Molecular Effects of Dopamine on Striatal-Projection Pathways. *Trends Neurosci.* **2000**, *23*, S64–70, doi:10.1016/s1471-1931(00)00019-7.
42. Jiménez-Jiménez; Alonso-Navarro, H.; Piudo, M.R.L.; Hernández, J.A.B. Trastornos del movimiento (I): Conceptos generales, clasificación de los síndromes parkinsonianos y enfermedad de Parkinson. *Med. - Programa Form. Médica Contin. Acreditado* **2015**, *11*, 4415–4426, doi:10.1016/j.med.2015.02.010.
43. Bahena-Trujillo, R. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. **2000**, *11*, 22.
44. Dr. José Manuel López Tricas Vías Dopaminérgicas En El Sistema Nervioso Central 2016.
45. Gatto, E.M.; Aldinio, V. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 351, doi:10.3389/fneur.2019.00351.
46. Armstrong, M.J.; Okun, M.S. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* **2020**, *323*, 548, doi:10.1001/jama.2019.22360.
47. Cooper, T.M.; Dexter, D.; Clark, J.B.; Jenner, P.; Marsden, D. Mitochondria Complex I Deficiency in Parkinson's Disease. *J. Neurochem.* **1990**, *54*, 5.
48. Polymeropoulos, M.H. Mutation in the Alpha-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* **1997**, *276*, 2045–2047, doi:10.1126/science.276.5321.2045.
49. Xilouri, M.; Brekk, O.R.; Stefanis, L. Autophagy and Alpha-Synuclein: Relevance to Parkinson's Disease and Related Synucleopathies: Autophagy and Alpha-Synuclein. *Mov. Disord.* **2016**, *31*, 178–192, doi:10.1002/mds.26477.
50. Sanchez, J.C.; Zapata, D.F.L.; Leguizamón, C.R.R. Mecanismos de transporte de calcio en neuroprotección y neurotoxicidad. *Rev. Neurol.* **2010**, *51*, 624–632.
51. Braak, H.; Tredici, K.D.; Rüb, U.; de Vos, R.A.I.; Jansen Steur, E.N.H.; Braak, E. Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiol. Aging* **2003**, *24*, 197–211, doi:10.1016/S0197-4580(02)00065-9.
52. McKinlay, A.; Grace, R.C.; Dalrymple-Alford, J.C.; Roger, D. Cognitive Characteristics Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2009**, *28*, 121–129, doi:10.1159/000235247.
53. Jacobs, D.M.; Marder, K.; Cote, L.J.; Sano, M.; Stern, Y.; Mayeux, R. Neuropsychological Characteristics of Preclinical Dementia in Parkinson's Disease. *Neurology* **1995**, *45*, 1691–1696, doi:10.1212/WNL.45.9.1691.
54. Gonera, E.G.; Hof, M.V.; Berger, H.J.C.; van Weel, C.; Horstink, M.W.I.M. Symptoms and Duration of the Prodromal Phase in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* **1997**, *12*, 871–876, doi:10.1002/mds.870120607.
55. Berg, D.; Postuma, R.B.; Adler, C.H.; Bloem, B.R.; Chan, P.; Dubois, B.; Gasser, T.; Goetz, C.G.; Halliday, G.; Joseph, L.; et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* **2015**, *30*, 1600–1611, doi:10.1002/mds.26431.

56. Ehringer, H.; Hornykiewicz, O. Distribution of Noradrenaline and Dopamine (3-Hydroxytyramine) in the Human Brain and Their Behavior in Diseases of the Extrapyramidal System. *Parkinsonism Relat. Disord.* **1998**, *4*, 53–57, doi:10.1016/s1353-8020(98)00012-1.
57. Kalia, L.V.; Lang, A.E. Parkinson's Disease. *Lancet Lond. Engl.* **2015**, *386*, 896–912, doi:10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
58. Moustafa, A.A.; Chakravarthy, S.; Phillips, J.R.; Gupta, A.; Keri, S.; Polner, B.; Frank, M.J.; Jahanshahi, M. Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A Unified Framework. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2016**, *68*, 727–740, doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.010.
59. Lees, A.J.; Hardy, J.; Revesz, T. Parkinson's Disease. *The Lancet* **2009**, *373*, 2055–2066, doi:10.1016/S0140-6736(09)60492-X.
60. Jankovic, J. Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2008**, *79*, 368–376, doi:10.1136/jnnp.2007.131045.
61. Canning, C.G.; Sherrington, C.; Lord, S.R.; Close, J.C.T.; Heritier, S.; Heller, G.Z.; Howard, K.; Allen, N.E.; Latt, M.D.; Murray, S.M.; et al. Exercise for Falls Prevention in Parkinson Disease. *Neurology* **2015**, *84*, 304–312, doi:10.1212/WNL.0000000000001155.
62. Stolze, H.; Klebe, S.; Zechlin, C.; Baecker, C.; Friege, L.; Deuschl, G. Falls in Frequent Neurological Diseases--Prevalence, Risk Factors and Aetiology. *J. Neurol.* **2004**, *251*, 79–84, doi:10.1007/s00415-004-0276-8.
63. Chaudhuri, K.R.; Healy, D.G.; Schapira, A.H. Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Diagnosis and Management. *Lancet Neurol.* **2006**, *5*, 235–245, doi:10.1016/S1474-4422(06)70373-8.
64. Chaudhuri, K.R.; Yates, L.; Martinez-Martin, P. The Non-Motor Symptom Complex of Parkinson's Disease: A Comprehensive Assessment Is Essential. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2005**, *5*, 275–283, doi:10.1007/s11910-005-0072-6.
65. Hermanowicz, N.; Jones, S.A.; Hauser, R.A. Impact of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: A PMDAAlliance Survey. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2019**, *15*, 2205–2212, doi:10.2147/NDT.S213917.
66. Chou, K.L. Clinical Manifestations of Parkinson Disease. **2020**, *34*.
67. Rodríguez-Violante, M.; Zerón-Martínez, R.; Cervantes-Arriaga, A. Complejo Sintomático No Motor de La Enfermedad de Parkinson. *Neurol. Neurocir. Psiquiatr.* **2017**, *45*, 51–60.
68. Berardelli, A.; Wenning, G.K.; Antonini, A.; Berg, D.; Bloem, B.R.; Bonifati, V.; Brooks, D.; Burn, D.J.; Colosimo, C.; Fanciulli, A.; et al. EFNS/MDS-ES/ENS [Corrected] Recommendations for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *Eur. J. Neurol.* **2013**, *20*, 16–34, doi:10.1111/ene.12022.
69. Hughes, A.J.; Daniel, S.E.; Kilford, L.; Lees, A.J. Accuracy of Clinical Diagnosis of Idiopathic Parkinson's Disease: A Clinico-Pathological Study of 100 Cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1992**, *55*, 181–184, doi:10.1136/jnnp.55.3.181.
70. Postuma, R.B.; Berg, D.; Stern, M.; Poewe, W.; Olanow, C.W.; Oertel, W.; Obeso, J.; Marek, K.; Litvan, I.; Lang, A.E.; et al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2015**, *30*, 1591–1601, doi:10.1002/mds.26424.
71. Nandhagopal, R.; McKeown, M.J.; Stoessl, A.J. Functional Imaging in Parkinson Disease. *Neurology* **2008**, *70*, 1478–1488, doi:10.1212/01.wnl.0000310432.92489.90.
72. Goetz, C.G.; Poewe, W.; Rascol, O.; Sampaio, C.; Stebbins, G.T.; Counsell, C.; Giladi, N.; Holloway, R.G.; Moore, C.G.; Wenning, G.K.; et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2004**, *19*, 1020–1028, doi:10.1002/mds.20213.
73. Hoehn, M.M.; Yahr, M.D. Parkinsonism: Onset, Progression, and Mortality. 1967. *Neurology* **2001**, *57*, S11-26.

74. Parkkinen, L.; O'Sullivan, S.S.; Kuoppamäki, M.; Collins, C.; Kallis, C.; Holton, J.L.; Williams, D.R.; Revesz, T.; Lees, A.J. Does Levodopa Accelerate the Pathologic Process in Parkinson Disease Brain. *Neurology* **2011**, *77*, 1420–1426, doi:10.1212/wnl.0b013e318232ab4c.
75. Rascol, O.; Brooks, D.J.; Korczyn, A.D.; De Deyn, P.P.; Clarke, C.E.; Lang, A.E. A Five-Year Study of the Incidence of Dyskinesia in Patients with Early Parkinson's Disease Who Were Treated with Ropinirole or Levodopa. *N. Engl. J. Med.* **2000**, *342*, 1484–1491, doi:10.1056/nejm200005183422004.
76. S, F.; D, O.; I, S.; K, K.; A, R.; A, L.; Cw, O.; C, T.; K, M.; undefined Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 2498–2508, doi:10.1056/nejmoa033447.
77. Tomlinson, C.L.; Stowe, R.; Patel, S.; Rick, C.; Gray, R.; Clarke, C.E. Systematic Review of Levodopa Dose Equivalency Reporting in Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2010**, *25*, 2649–2653, doi:10.1002/mds.23429.
78. Baker, W.L.; Silver, D.; White, C.M.; Kluger, J.; Aberle, J.; Patel, A.A.; Coleman, C.I. Dopamine Agonists in the Treatment of Early Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2009**, *15*, 287–294, doi:10.1016/j.parkreldis.2008.07.004.
79. Stowe, R.; Ives, N.; Clarke, C.E.; Deane, K.; van Hilten; Wheatley, K.; Gray, R.; Handley, K.; Fumston, A. Evaluation of the Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment to Levodopa Therapy in Parkinson's Disease Patients with Motor Complications. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**, CD007166, doi:10.1002/14651858.CD007166.pub2.
80. Alonso Cánovas, A.; Luquin Piudo, R.; García Ruiz-Espiga, P.; Burguera, J.A.; Campos Arillo, V.; Castro, A.; Linazasoro, G.; López Del Val, J.; Vela, L.; Martínez Castrillo, J.C. Dopaminergic Agonists in Parkinson's Disease. *Neurol. Barc. Spain* **2014**, *29*, 230–241, doi:10.1016/j.nrl.2011.04.012.
81. Hall, T.R.; Urueña, G. Pharmacology and Physiology of Monoamine Oxidase Activity in Vertebrates--a Comparative Study. *Comp. Biochem. Physiol. B* **1983**, *76*, 393–397, doi:10.1016/0305-0491(83)90265-1.
82. Fernandez, H.H.; Chen, J.J. Monamine Oxidase Inhibitors: Current and Emerging Agents for Parkinson Disease. *Clin. Neuropharmacol.* **2007**, *30*, 150–168, doi:10.1097/01.wnf.0000240956.49315.be.
83. Baas, H.; Beiske, A.G.; Ghika, J.; Jackson, M.; Oertel, W.H.; Poewe, W.; Ransmayr, G. Catechol-O-Methyltransferase Inhibition with Tolcapone Reduces the "Wearing off" Phenomenon and Levodopa Requirements in Fluctuating Parkinsonian Patients. *Neurology* **1998**, *50*, S46-53, doi:10.1212/wnl.50.5_suppl_5.s46.
84. Chaudhuri, K.R.; Odin, P.; Ferreira, J.J.; Antonini, A.; Rascol, O.; Kurtis, M.M.; Storch, A.; Bannister, K.; Soares-da-Silva, P.; Costa, R.; et al. Opicapone versus Placebo in the Treatment of Parkinson's Disease Patients with End-of-Dose Motor Fluctuation-Associated Pain: Rationale and Design of the Randomised, Double-Blind OCEAN (OpiCapone Effect on Motor Fluctuations and PAiN) Trial. *BMC Neurol.* **2022**, *22*, 88, doi:10.1186/s12883-022-02602-8.
85. Ossola, B.; Schendzielorz, N.; Chen, S.-H.; Bird, G.S.; Tuominen, R.K.; Männistö, P.T.; Hong, J.-S. Amantadine Protects Dopamine Neurons by a Dual Action: Reducing Activation of Microglia and Inducing Expression of GDNF in Astroglia [Corrected]. *Neuropharmacology* **2011**, *61*, 574–582, doi:10.1016/j.neuropharm.2011.04.030.
86. Danysz, W.; Parsons, C.G.; Kornhuber, J.; Schmidt, W.J.; Quack, G. Aminoadamantanes as NMDA Receptor Antagonists and Antiparkinsonian Agents--Preclinical Studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **1997**, *21*, 455–468, doi:10.1016/s0149-7634(96)00037-1.
87. Kim, Y.E.; Yun, J.Y.; Yang, H.J.; Kim, H.-J.; Gu, N.; Yoon, S.H.; Cho, J.-Y.; Jeon, B.S. Intravenous Amantadine for Freezing of Gait Resistant to Dopaminergic Therapy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Clinical Trial. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e48890, doi:10.1371/journal.pone.0048890.

88. Katzenschlager, R.; Hughes, A.; Evans, A.; Manson, A.J.; Hoffman, M.; Swinn, L.; Watt, H.; Bhatia, K.; Quinn, N.; Lees, A.J. Continuous Subcutaneous Apomorphine Therapy Improves Dyskinesias in Parkinson's Disease: A Prospective Study Using Single-Dose Challenges. *Mov. Disord.* **2005**, *20*, 151–157, doi:10.1002/mds.20276.
89. Borgemeester, R.W.K.; Drent, M.; van Laar, T. Motor and Non-Motor Outcomes of Continuous Apomorphine Infusion in 125 Parkinson's Disease Patients. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2016**, *23*, 17–22, doi:10.1016/j.parkreldis.2015.11.013.
90. C, T.; Kr, C.; Pj, G.R.; P, L.; R, K.; F, S.-D.; T, H.; Á, S.; W, P.; undefined; et al. Expert Consensus Group Report on the Use of Apomorphine in the Treatment of Parkinson's Disease--Clinical Practice Recommendations. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2015**, *21*, 1023–1030, doi:10.1016/j.parkreldis.2015.06.012.
91. García Ruiz-Espiga, P.J.; Martínez Castrillo, J.C.; Sociedad Española de Neurología. *Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2010*; Prous Science : Sociedad Española de Neurología: Barcelona, 2009; ISBN 978-84-8124-266-9.
92. Seppi, K.; Weintraub, D.; Coelho, M.; Perez-Lloret, S.; Fox, S.H.; Katzenschlager, R.; Hametner, E.-M.; Poewe, W.; Rascol, O.; Goetz, C.G.; et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* **2011**, *26 Suppl 3*, S42–80, doi:10.1002/mds.23884.
93. Oedekoven, C.; Egeri, L.; Jessen, F.; Wagner, M.; Dodel, R. Subjective Cognitive Decline in Idiopathic Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Ageing Res. Rev.* **2022**, *74*, 101508, doi:10.1016/j.arr.2021.101508.
94. Litvan, I.; Aarsland, D.; Adler, C.H.; Goldman, J.G.; Kulisevsky, J.; Mollenhauer, B.; Rodriguez-Oroz, M.C.; Tröster, A.I.; Weintraub, D. MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Critical Review of PD-MCI. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2011**, *26*, 1814–1824, doi:10.1002/mds.23823.
95. Aarsland, D.; Andersen, K.; Larsen, J.P.; Lolk, A.; Kragh-Sørensen, P. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease: An 8-Year Prospective Study. *Arch. Neurol.* **2003**, *60*, 387–392, doi:10.1001/archneur.60.3.387.
96. Aarsland, D.; Brønneck, K.; Alves, G.; Tysnes, O.B.; Pedersen, K.F.; Ehrt, U.; Larsen, J.P. The Spectrum of Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Early Untreated Parkinson's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2009**, *80*, 928–930, doi:10.1136/jnnp.2008.166959.
97. Foster, E.R.; Doty, T. Cognitive Correlates of Instrumental Activities of Daily Living Performance in Parkinson Disease Without Dementia. *Arch. Rehabil. Res. Clin. Transl.* **2021**, *3*, 100138, doi:10.1016/j.arrct.2021.100138.
98. *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*; American Psychiatric Association, Ed.; American Psychiatric Publishing: Arlington, VA, 2014; ISBN 978-0-89042-551-0.
99. Garzón-Giraldo, M.L.D.; Montoya-Arenas, D.A.; Carvajal-Castrillón, J. Perfil clínico y neuropsicológico: enfermedad de Parkinson/enfermedad por cuerpos de Lewy. *CES Med.* **2015**, *29*, 255–270.
100. Baiano, C.; Barone, P.; Trojano, L.; Santangelo, G. Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov. Disord.* **2020**, *35*, 45–54, doi:10.1002/mds.27902.
101. Shipley, B.A.; Deary, I.J.; Tan, J.; Christie, G.; Starr, J.M. Efficiency of Temporal Order Discrimination as an Indicator of Bradyphrenia in Parkinson's Disease: The Inspection Time Loop Task. *Neuropsychologia* **2002**, *40*, 1488–1493, doi:10.1016/S0028-3932(01)00195-6.
102. Johnson, D.K.; Langford, Z.; Garnier-Villarreal, M.; Morris, J.C.; Galvin, J.E. ONSET OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON DISEASE. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **2016**, *30*, 127–133, doi:10.1097/WAD.0000000000000088.

103. Muslimović, D.; Schmand, B.; Speelman, J.D.; de Haan, R.J. Course of Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* **2007**, *13*, 920–932, doi:10.1017/S1355617707071160.
104. Nie, K.; Gao, Y.; Mei, M.; Guo, M.; Huang, Z.; Wang, L.; Zhao, J.; Zhang, Y.; Wang, L. The Clinical Characteristics and Cognitive Features of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease and the Analysis of Relevant Factors. *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* **2019**, *63*, 142–148, doi:10.1016/j.jocn.2019.01.021.
105. Gonzalez-Latapi, P.; Bayram, E.; Litvan, I.; Marras, C. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Epidemiology, Clinical Profile, Protective and Risk Factors. *Behav. Sci. Basel Switz.* **2021**, *11*, 74, doi:10.3390/bs11050074.
106. Bocanegra, Y.; Trujillo-Orrego, N.; Pineda, D. Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Rev Neurol* **18**.
107. Ding, W.; Ding, L.-J.; Li, F.-F.; Han, Y.; Mu, L. Neurodegeneration and Cognition in Parkinson's Disease: A Review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2015**, *19*, 2275–2281.
108. Wojtala, J.; Heber, I.A.; Neuser, P.; Heller, J.; Kalbe, E.; Rehberg, S.P.; Storch, A.; Linse, K.; Schneider, C.; Gräber, S.; et al. Cognitive Decline in Parkinson's Disease: The Impact of the Motor Phenotype on Cognition. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2019**, *90*, 171–179, doi:10.1136/jnnp-2018-319008.
109. Vingerhoets, G.; Verleden, S.; Santens, P.; Miatton, M.; Reuck, J.D. Predictors of Cognitive Impairment in Advanced Parkinson's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2003**, *74*, 793–796, doi:10.1136/jnnp.74.6.793.
110. Hely, M.A.; Reid, W.G.J.; Adena, M.A.; Halliday, G.M.; Morris, J.G.L. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The Inevitability of Dementia at 20 Years. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2008**, *23*, 837–844, doi:10.1002/mds.21956.
111. Braak, H.; Del Tredici, K.; Rüb, U.; de Vos, R.A.I.; Jansen Steur, E.N.H.; Braak, E. Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiol. Aging* **2003**, *24*, 197–211, doi:10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
112. Bohnen, N.I.; Albin, R.L. The Cholinergic System and Parkinson Disease. *Behav. Brain Res.* **2011**, *221*, 564–573, doi:10.1016/j.bbr.2009.12.048.
113. Das, T.; Hwang, J.J.; Poston, K.L. Episodic Recognition Memory and the Hippocampus in Parkinson's Disease: A Review. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* **2019**, *113*, 191–209, doi:10.1016/j.cortex.2018.11.021.
114. Kudlicka, A.; Clare, L.; Hindle, J.V. Executive Functions in Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov. Disord.* **2011**, *26*, 2305–2315, doi:10.1002/mds.23868.
115. Stebbins, G.T.; Gabrieli, J.D.E.; Masciari, F.; Monti, L.; Goetz, C.G. Delayed Recognition Memory in Parkinson's Disease: A Role for Working Memory? *Neuropsychologia* **1999**, *37*, 503–510, doi:10.1016/S0028-3932(98)00068-2.
116. Bastiaanse, R.; Leenders, K.L. Language and Parkinson's Disease. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* **2009**, *45*, 912–914, doi:10.1016/j.cortex.2009.03.011.
117. Possin, K.L. Visual Spatial Cognition in Neurodegenerative Disease. *Neurocase* **2010**, *16*, 466–487, doi:10.1080/13554791003730600.
118. Davidsdottir, S.; Cronin-Golomb, A.; Lee, A. Visual and Spatial Symptoms in Parkinson's Disease. *Vision Res.* **2005**, *45*, 1285–1296, doi:10.1016/j.visres.2004.11.006.
119. Polo, V.; Satue, M.; Rodrigo, M.J.; Otin, S.; Alarcia, R.; Bambo, M.P.; Fuertes, M.I.; Larrosa, J.M.; Pablo, L.E.; Garcia-Martin, E. Visual Dysfunction and Its Correlation with Retinal Changes in Patients with Parkinson's Disease: An Observational Cross-Sectional Study. *BMJ Open* **2016**, *6*, e009658, doi:10.1136/bmjopen-2015-009658.
120. Cardoso, E.F.; Fregni, F.; Maia, F.M.; Melo, L.M.; Sato, J.R.; Cruz, A.C.; Bianchi, E.T.; Fernandes, D.B.; Monteiro, M.L.R.; Barbosa, E.R.; et al. Abnormal Visual Activation in Parkinson's Disease Patients. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2010**, *25*, 1590–1596, doi:10.1002/mds.23101.

121. Cronin-Golomb, A.; Braun, A.E. Visuospatial Dysfunction and Problem Solving in Parkinson's Disease. *Neuropsychology* **1997**, *11*, 44–52, doi:10.1037/0894-4105.11.1.44.
122. Cognitive Profile of the Earliest Stage of Dementia in Parkinson's Disease - Mariya Petrova, Margarita Raycheva, Latchezar Traykov, 2012 Available online: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1533317512460562> (accessed on 29 June 2022).
123. Ballard, C.G.; Aarsland, D.; McKeith, I.; O'Brien, J.; Gray, A.; Cormack, F.; Burn, D.; Cassidy, T.; Starfeldt, R.; Larsen, J.-P.; et al. Fluctuations in Attention: PD Dementia vs DLB with Parkinsonism. *Neurology* **2002**, *59*, 1714–1720, doi:10.1212/01.wnl.0000036908.39696.fd.
124. Green, J.; McDonald, W.M.; Vitek, J.L.; Evatt, M.; Freeman, A.; Haber, M.; Bakay, R.A.E.; Triche, S.; Sirockman, B.; DeLong, M.R. Cognitive Impairments in Advanced PD without Dementia. *Neurology* **2002**, *59*, 1320–1324, doi:10.1212/01.wnl.0000031426.21683.e2.
125. Silva, P.H.R.; Spedo, C.T.; Baldassarini, C.R.; Benini, C.D.; Ferreira, D.A.; Barreira, A.A.; Leoni, R.F. Brain Functional and Effective Connectivity Underlying the Information Processing Speed Assessed by the Symbol Digit Modalities Test. *NeuroImage* **2019**, *184*, 761–770, doi:10.1016/j.neuroimage.2018.09.080.
126. Betrouni, N.; Devignes, Q.; Bayot, M.; Derambure, P.; Defebvre, L.; Leentjens, A.F.G.; Delval, A.; Dujardin, K. The Frontostriatal Subtype of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease, but Not the Posterior Cortical One, Is Associated with Specific EEG Alterations. *Cortex* **2022**, *153*, 166–177, doi:10.1016/j.cortex.2022.04.015.
127. Prell, T. Structural and Functional Brain Patterns of Non-Motor Syndromes in Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* **2018**, *9*.
128. Evarts, E.V.; Teräväinen, H.; Calne, D.B. Reaction Time in Parkinson's Disease. *Brain J. Neurol.* **1981**, *104*, 167–186, doi:10.1093/brain/104.1.167.
129. Berry, E. Slowing of Reaction Time in Parkinson's Disease: The involvement of the Frontal Lobes. *Neuropsychologia* **1999**, *37*, 787–795, doi:10.1016/S0028-3932(98)00137-7.
130. Bloxham, C.A.; Dick, D.J.; Moore, M. Reaction Times and Attention in Parkinson's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1987**, *50*, 1178–1183, doi:10.1136/jnnp.50.9.1178.
131. Goodrich, S.; Henderson, L.; Kennard, C. On the Existence of an Attention-Demanding Process Peculiar to Simple Reaction Time: Converging Evidence from Parkinson's Disease. *Cogn. Neuropsychol.* **1989**, *6*, 309–331, doi:10.1080/02643298908253422.
132. Jordan, N.; Sagar, H.J.; Cooper, J.A. Cognitive Components of Reaction Time in Parkinson's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1992**, *55*, 658–664.
133. Sheridan, M.R.; Flowers, K.A.; Hurrell, J. Programming and Execution of Movement in Parkinson's Disease. *Brain J. Neurol.* **1987**, *110* (Pt 5), 1247–1271, doi:10.1093/brain/110.5.1247.
134. Cooper, J.A.; Sagar, H.J.; Tidswell, P.; Jordan, N. Slowed Central Processing in Simple and Go/No-Go Reaction Time Tasks in Parkinson's Disease. *Brain J. Neurol.* **1994**, *117* (Pt 3), 517–529.
135. Gauntlett-Gilbert, J.; Brown, V.J. Reaction Time Deficits and Parkinson's Disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **1998**, *22*, 865–881.
136. Jahanshahi, M.; Brown, R.G.; Marsden, C.D. Simple and Choice Reaction Time and the Use of Advance Information for Motor Preparation in Parkinson's Disease. *Brain J. Neurol.* **1992**, *115* (Pt 2), 539–564.
137. Pullman, S.L.; Watts, R.L.; Juncos, J.L.; Sanes, J.N. Movement Amplitude Choice Reaction Time Performance in Parkinson's Disease May Be Independent of Dopaminergic Status. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **1990**, *53*, 279–283, doi:10.1136/jnnp.53.4.279.

138. Stelmach, G.E.; Worringham, C.J.; Strand, E.A. Movement Preparation in Parkinson's Disease. The Use of Advance Information. *Brain J. Neurol.* **1986**, *109* (Pt 6), 1179–1194, doi:10.1093/brain/109.6.1179.
139. Smith, M.C.; Goldman, W.P.; Janer, K.W.; Baty, J.D.; Morris, J.C. Cognitive Speed in Nondemented Parkinson's Disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **1998**, *4*, 584–592, doi:10.1017/S1355617798466074.
140. Phillips, J.G.; Schiffter, T.; Nicholls, M.E.R.; Bradshaw, J.L.; Iansek, R.; Saling, L.L. Does Old Age or Parkinson's Disease Cause Bradyphrenia? *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **1999**, *54*, M404–M409, doi:10.1093/gerona/54.8.M404.
141. Vlagsma, T.T.; Koerts, J.; Tucha, O.; Dijkstra, H.T.; Duits, A.A.; van Laar, T.; Spikman, J.M. Mental Slowness in Patients with Parkinson's Disease: Associations with Cognitive Functions? *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2016**, *38*, 844–852, doi:10.1080/13803395.2016.1167840.
142. Djamshidian, A.; O'Sullivan, S.S.; Lawrence, A.D.; Foltynie, T.; Aviles-Olmos, I.; Magdalinos, N.; Tomassini, A.; Warner, T.T.; Lees, A.J.; Averbeck, B.B. Perceptual Decision-Making in Patients with Parkinson's Disease. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **2014**, *28*, 1149–1154, doi:10.1177/0269881114548437.
143. Verleger, R.; Hagenah, J.; Weiß, M.; Ewers, T.; Heberlein, I.; Pramstaller, P.P.; Siebner, H.R.; Klein, C. Responsiveness to Distracting Stimuli, Though Increased in Parkinson's Disease, Is Decreased in Asymptomatic PINK1 and Parkin Mutation Carriers. *Neuropsychologia* **2010**, *48*, 467–476, doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.004.
144. DeGutis, J.; Grosso, M.; VanVleet, T.; Esterman, M.; Pistorino, L.; Cronin-Golomb, A. Sustained Attention Training Reduces Spatial Bias in Parkinson's Disease: A Pilot Case Series. *Neurocase* **2016**, *22*, 179–186, doi:10.1080/13554794.2015.1088035.
145. Rossi, P.J.; Shute, J.B.; Opri, E.; Molina, R.; Peden, C.; Castellanos, O.; Foote, K.D.; Gunduz, A.; Okun, M.S. Impulsivity in Parkinson's Disease Is Associated with Altered Subthalamic but Not Globus Pallidus Internus Activity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2017**, *88*, 968–970, doi:10.1136/jnnp-2016-315325.
146. Obeso, I.; Wilkinson, L.; Casabona, E.; Bringas, M.L.; Álvarez, M.; Álvarez, L.; Pavón, N.; Rodríguez-Oroz, M.-C.; Macías, R.; Obeso, J.A.; et al. Deficits in Inhibitory Control and Conflict Resolution on Cognitive and Motor Tasks in Parkinson's Disease. *Exp. Brain Res.* **2011**, *212*, 371–384, doi:10.1007/s00221-011-2736-6.
147. Sawamoto, N.; Honda, M.; Hanakawa, T.; Fukuyama, H.; Shibasaki, H. Cognitive Slowing in Parkinson's Disease: A Behavioral Evaluation Independent of Motor Slowing. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2002**, *22*, 5198–5203.
148. Ginarte Arias, Y. Rehabilitación cognitiva. Aspectos teóricos y metodológicos. *Rev. Neurol.* **2002**, *35*, 870, doi:10.33588/rn.3509.2002418.
149. Giustiniani, A.; Maistrello, L.; Danesin, L.; Rigon, E.; Burgio, F. Effects of Cognitive Rehabilitation in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **2022**, *43*, 2323–2337, doi:10.1007/s10072-021-05772-4.
150. van Balkom, T.D.; Berendse, H.W.; van der Werf, Y.D.; Twisk, J.W.R.; Zijlstra, I.; Hagen, R.H.; Berk, T.; Vriend, C.; van den Heuvel, O.A. COGTIPS: A Double-Blind Randomized Active Controlled Trial Protocol to Study the Effect of Home-Based, Online Cognitive Training on Cognition and Brain Networks in Parkinson's Disease. *BMC Neurol.* **2019**, *19*, 179, doi:10.1186/s12883-019-1403-6.
151. Bernini, S.; Alloni, A.; Panzarasa, S.; Picascia, M.; Quagliani, S.; Tassorelli, C.; Sinforiani, E. A Computer-Based Cognitive Training in Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation* **2019**, *44*, 555–567, doi:10.3233/NRE-192714.
152. Díez-Cirarda, M.; Ibarretxe-Bilbao, N.; Peña, J.; Ojeda, N. Neurorehabilitation in Parkinson's Disease: A Critical Review of Cognitive Rehabilitation Effects on

- Cognition and Brain. *Neural Plast.* **2018**, 2018, 2651918, doi:10.1155/2018/2651918.
153. Paris, A.P.; Saleta, H.G.; de la Cruz Crespo Maraver, M.; Silvestre, E.; Freixa, M.G.; Torrellas, C.P.; Pont, S.A.; Nadal, M.F.; Garcia, S.A.; Bartolomé, M.V.P.; et al. Blind Randomized Controlled Study of the Efficacy of Cognitive Training in Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2011**, *26*, 1251–1258, doi:10.1002/mds.23688.
 154. Alzahrani, H.; Venneri, A. Cognitive Rehabilitation in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *J. Park. Dis.* **2018**, *8*, 233–245, doi:10.3233/JPD-171250.
 155. Orgeta, V.; McDonald, K.R.; Poliakoff, E.; Hindle, J.V.; Clare, L.; Leroi, I. Cognitive Training Interventions for Dementia and Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, *2*, CD011961, doi:10.1002/14651858.CD011961.pub2.
 156. Couture, M.; Giguère-Rancourt, A.; Simard, M. The Impact of Cognitive Interventions on Cognitive Symptoms in Idiopathic Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Neuropsychol. Dev. Cogn. B Aging Neuropsychol. Cogn.* **2019**, *26*, 637–659, doi:10.1080/13825585.2018.1513450.
 157. Zhang, Q.; Aldridge, G.M.; Narayanan, N.S.; Anderson, S.W.; Uc, E.Y. Approach to Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* **2020**, *17*, 1495–1510, doi:10.1007/s13311-020-00963-x.
 158. Biundo, R.; Weis, L.; Fiorenzato, E.; Antonini, A. Cognitive Rehabilitation in Parkinson's Disease: Is It Feasible? *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2017**, *32*, 840–860, doi:10.1093/arclin/acx092.
 159. Lawrence, B.J.; Gasson, N.; Bucks, R.S.; Troeung, L.; Loftus, A.M. Cognitive Training and Noninvasive Brain Stimulation for Cognition in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neurorehabil. Neural Repair* **2017**, *31*, 597–608, doi:10.1177/1545968317712468.
 160. den Brok, M.G.H.E.; van Dalen, J.W.; van Gool, W.A.; Moll van Charante, E.P.; de Bie, R.M.A.; Richard, E. Apathy in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov. Disord.* **2015**, *30*, 759–769, doi:10.1002/mds.26208.
 161. Schrag, A.; Jahanshahi, M.; Quinn, N.P. What Contributes to Depression in Parkinson's Disease? *Psychol. Med.* **2001**, *31*, 65–73, doi:10.1017/S0033291799003141.
 162. Cummings, J.L. Depression and Parkinson's Disease: A Review. *Am. J. Psychiatry* **1992**, *149*, 443–454, doi:10.1176/ajp.149.4.443.
 163. Pagonabarraga, J.; Kulisevsky, J.; Strafella, A.P.; Krack, P. Apathy in Parkinson's Disease: Clinical Features, Neural Substrates, Diagnosis, and Treatment. *Lancet Neurol.* **2015**, *14*, 518–531, doi:10.1016/S1474-4422(15)00019-8.
 164. Dujardin, K.; Sockeel, P.; Devos, D.; Delliaux, M.; Krystkowiak, P.; Destée, A.; Defebvre, L. Characteristics of Apathy in Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* **2007**, *22*, 778–784, doi:10.1002/mds.21316.
 165. Pluck, G.C.; Brown, R.G. Apathy in Parkinson's Disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2002**, *73*, 636–642, doi:10.1136/jnnp.73.6.636.
 166. Dissanayaka, N.N.W.; Sellbach, A.; Matheson, S.; O'Sullivan, J.D.; Silburn, P.A.; Byrne, G.J.; Marsh, R.; Mellick, G.D. Anxiety Disorders in Parkinson's Disease: Prevalence and Risk Factors. *Mov. Disord.* **2010**, *25*, 838–845, doi:10.1002/mds.22833.
 167. Bloem, B.R.; Grimbergen, Y.A.M.; Cramer, M.; Willemsen, M.; Zwinderman, A.H. Prospective Assessment of Falls in Parkinson's Disease. *J. Neurol.* **2001**, *248*, 950–958, doi:10.1007/s004150170047.
 168. Walsh, K.; Bennett, G. Parkinson's Disease and Anxiety. *Postgrad. Med. J.* **2001**, *77*, 89–93, doi:10.1136/pmj.77.904.89.
 169. Fasano, A.; Canning, C.G.; Hausdorff, J.M.; Lord, S.; Rochester, L. Falls in Parkinson's Disease: A Complex and Evolving Picture. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2017**, *32*, 1524–1536, doi:10.1002/mds.27195.

170. Munhoz, R.P.; Teive, H.A. Pull Test Performance and Correlation with Falls Risk in Parkinson's Disease. *Arq. Neuropsiquiatr.* **2014**, *72*, 587–591.
171. Nonnekes, J.; Goselink, R.; Weerdesteijn, V.; Bloem, B.R. The Retropulsion Test: A Good Evaluation of Postural Instability in Parkinson's Disease? *J. Park. Dis.* **2015**, *5*, 43–47, doi:10.3233/JPD-140514.
172. Massion, J. Postural Control System. *Curr. Opin. Neurobiol.* **1994**, *4*, 877–887.
173. Rinalduzzi, S.; Trompetto, C.; Marinelli, L.; Alibardi, A.; Missori, P.; Fattapposta, F.; Pierelli, F.; Currà, A. Balance Dysfunction in Parkinson's Disease. *BioMed Res. Int.* **2015**, *2015*, e434683, doi:10.1155/2015/434683.
174. Frenklach, A.; Louie, S.; Koop, M.M.; Bronte-Stewart, H. Excessive Postural Sway and the Risk of Falls at Different Stages of Parkinson's Disease. *Mov. Disord.* **2009**, *24*, 377–385, doi:10.1002/mds.22358.
175. Doná, F.; Aquino, C.C.; Gazzola, J.M.; Borges, V.; Silva, S.M.C.A.; Ganança, F.F.; Caovilla, H.H.; Ferraz, H.B. Changes in Postural Control in Patients with Parkinson's Disease: A Posturographic Study. *Physiotherapy* **2016**, *102*, 272–279, doi:10.1016/j.physio.2015.08.009.
176. Kimmell, K.; Pulusu, V.K.; Bharucha, K.J.; Ross, E.D. Postural Instability in Parkinson Disease: To Step or Not to Step. *J. Neurol. Sci.* **2015**, *357*, 146–151, doi:10.1016/j.jns.2015.07.020.
177. Bosek, M.; Grzegorzewski, B.; Kowalczyk, A.; Lubiński, I. Degradation of Postural Control System as a Consequence of Parkinson's Disease and Ageing. *Neurosci. Lett.* **2005**, *376*, 215–220, doi:10.1016/j.neulet.2004.11.056.
178. Rossi, M.; Soto, A.; Santos, S.; Sesar, A.; Labella, T. A Prospective Study of Alterations in Balance among Patients with Parkinson's Disease. *Eur. Neurol.* **2009**, *61*, 171–176, doi:10.1159/000189270.
179. Okuma, Y. Freezing of Gait and Falls in Parkinson's Disease. *J. Park. Dis.* **2014**, *4*, 255–260, doi:10.3233/JPD-130282.
180. Beuter, A.; Hernández, R.; Rigal, R.; Modolo, J.; Blanchet, P.J. Postural Sway and Effect of Levodopa in Early Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* **2008**, *35*, 65–68, doi:10.1017/s0317167100007575.
181. Curtze, C.; Nutt, J.G.; Carlson-Kuhta, P.; Mancini, M.; Horak, F.B. Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* **2015**, *30*, 1361–1370, doi:10.1002/mds.26269.
182. Smulders, K.; Dale, M.L.; Carlson-Kuhta, P.; Nutt, J.G.; Horak, F.B. Pharmacological Treatment in Parkinson's Disease: Effects on Gait. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2016**, *31*, 3–13, doi:10.1016/j.parkreldis.2016.07.006.
183. Kim, S.D.; Allen, N.E.; Canning, C.G.; Fung, V.S.C. Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease. *Epidemiology, Pathophysiology and Management. CNS Drugs* **2013**, *27*, 97–112, doi:10.1007/s40263-012-0012-3.
184. Chung, K.A.; Lobb, B.M.; Nutt, J.G.; Horak, F.B. Effects of a Central Cholinesterase Inhibitor on Reducing Falls in Parkinson Disease. *Neurology* **2010**, *75*, 1263–1269, doi:10.1212/WNL.0b013e3181f6128c.
185. Henderson, E.J.; Lord, S.R.; Brodie, M.A.; Gaunt, D.M.; Lawrence, A.D.; Close, J.C.T.; Whone, A.L.; Ben-Shlomo, Y. Rivastigmine for Gait Stability in Patients with Parkinson's Disease (ReSPonD): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Neurol.* **2016**, *15*, 249–258, doi:10.1016/S1474-4422(15)00389-0.
186. Garg, D.; Dhamija, R. Rehabilitation in Parkinson's Disease: Current Status and Future Directions. *Ann. Mov. Disord.* **2020**, *3*, 79, doi:10.4103/AOMD.AOMD_1_20.
187. Mak, M.K.Y.; Wong-Yu, I.S.K. Chapter One - Exercise for Parkinson's Disease. In *International Review of Neurobiology*; Yau, S.-Y., So, K.-F., Eds.; Exercise on Brain Health; Academic Press, 2019; Vol. 147, pp. 1–44.
188. Dibble, L.E.; Addison, O.; Papa, E. The Effects of Exercise on Balance in Persons with Parkinson's Disease: A Systematic Review Across the Disability Spectrum. *J. Neurol. Phys. Ther.* **2009**, *33*, 14–26, doi:10.1097/NPT.0b013e3181990fcc.

189. Stożek, J.; Rudzińska, M.; Pustułka-Piwnik, U.; Szczudlik, A. The Effect of the Rehabilitation Program on Balance, Gait, Physical Performance and Trunk Rotation in Parkinson's Disease. *Aging Clin. Exp. Res.* **2016**, *28*, 1169–1177, doi:10.1007/s40520-015-0506-1.
190. Canning, C.G.; Allen, N.E.; Nackaerts, E.; Paul, S.S.; Nieuwboer, A.; Gilat, M. Virtual Reality in Research and Rehabilitation of Gait and Balance in Parkinson Disease. *Nat. Rev. Neurol.* **2020**, *16*, 409–425, doi:10.1038/s41582-020-0370-2.
191. Holmes, J.D.; Jenkins, M.E.; Johnson, A.M.; Hunt, M.A.; Clark, R.A. Validity of the Nintendo Wii® Balance Board for the Assessment of Standing Balance in Parkinson's Disease. *Clin. Rehabil.* **2013**, *27*, 361–366, doi:10.1177/0269215512458684.
192. Dubois, B.; Pillon, B.; Sternic, N.; Lhermitte, F.; Agid, Y. Age-Induced Cognitive Disturbances in Parkinson's Disease. *Neurology* **1990**, *40*, 38–41, doi:10.1212/wnl.40.1.38.
193. Herman, T.; Mirelman, A.; Giladi, N.; Schweiger, A.; Hausdorff, J.M. Executive Control Deficits as a Prodrome to Falls in Healthy Older Adults: A Prospective Study Linking Thinking, Walking, and Falling. *J. Gerontol. Ser. A* **2010**, *65A*, 1086–1092, doi:10.1093/gerona/glq077.
194. Allcock, L.M.; Rowan, E.N.; Steen, I.N.; Wesnes, K.; Kenny, R.A.; Burn, D.J. Impaired Attention Predicts Falling in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2009**, *15*, 110–115, doi:10.1016/j.parkreldis.2008.03.010.
195. Sousa, N.M.F.; Macedo, R.C.; Brucki, S.M.D. Cross-Sectional Associations between Cognition and Mobility in Parkinson's Disease. *Dement. Neuropsychol.* **2021**, *15*, 105–111, doi:10.1590/1980-57642021dn15-010011.
196. Dana, A.; Shams, A.; Allafan, N.; Bahrami, A. The Relationship between Attention and Static Balance Disturbance in Patients with Parkinson's Disease. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **2021**, *42*, 5107–5115, doi:10.1007/s10072-021-05184-4.
197. Marquez, I.; Garcia-Cifuentes, E.; Velandia, F.R.; Iragorri, A.; Saavedra, A.M.; Borda, M.G.; Osuna, M.; Ailshire, J.; Cano-Gutierrez, C.A. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Cognitive Performance. A Cross-Sectional Study. *Lancet Reg. Health – Am.* **2022**, *8*, doi:10.1016/j.lana.2021.100162.
198. Callisaya, M.L.; Ayers, E.; Barzilai, N.; Ferrucci, L.; Guralnik, J.M.; Lipton, R.B.; Otahal, P.; Srikanth, V.K.; Verghese, J. Motoric Cognitive Risk Syndrome and Falls Risk: A Multi-Center Study. *J. Alzheimers Dis. JAD* **2016**, *53*, 1043–1052, doi:10.3233/JAD-160230.
199. Saricaoglu, M.; Yilmaz, N.H.; Ozer, F.F.; Hanoglu, L. The Correlation of Non-Motor Symptoms and Sleep on Balance in Parkinson's Disease Patients with Normal Cognition and Mild Cognitive Impairment. *Ir. J. Med. Sci.* **2021**, *190*, 1577–1584, doi:10.1007/s11845-020-02462-6.
200. Lichter, D.G.; Benedict, R.H.B.; Hershey, L.A. Importance of Balance-Gait Disorder as a Risk Factor for Cognitive Impairment, Dementia and Related Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *J. Park. Dis.* **2018**, *8*, 539–552, doi:10.3233/JPD-181375.
201. Penko, A.L.; Streicher, M.C.; Koop, M.M.; Dey, T.; Rosenfeldt, A.B.; Bazyk, A.S.; Alberts, J.L. Dual-Task Interference Disrupts Parkinson's Gait Across Multiple Cognitive Domains. *Neuroscience* **2018**, *379*, 375–382, doi:10.1016/j.neuroscience.2018.03.021.
202. Buated, W.; Lolekha, P.; Hidaka, S.; Fujinami, T. Impact of Cognitive Loading on Postural Control in Parkinson's Disease With Freezing of Gait. *Gerontol. Geriatr. Med.* **2016**, *2*, 2333721416673751, doi:10.1177/2333721416673751.
203. Gobbi, L.T.B.; Oliveira-Ferreira, M.D.T.; Caetano, M.J.D.; Lirani-Silva, E.; Barbieri, F.A.; Stella, F.; Gobbi, S. Exercise Programs Improve Mobility and Balance in People with Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2009**, *15 Suppl 3*, S49-52, doi:10.1016/S1353-8020(09)70780-1.

204. Kelly, V.E.; Eusterbrock, A.J.; Shumway-cook, A. Review Article A Review of Dual-Task Walking Deficits in People with Parkinson's Disease: Motor and Cognitive Contributions, Mechanisms, and Clinical Implications 2011.
205. Walton, C.C.; Mowszowski, L.; Gilat, M.; Hall, J.M.; O'Callaghan, C.; Muller, A.J.; Georgiades, M.; Szeto, J.Y.Y.; Ehgoetz Martens, K.A.; Shine, J.M.; et al. Cognitive Training for Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *NPJ Park. Dis.* **2018**, *4*, 15, doi:10.1038/s41531-018-0052-6.
206. Martelli, D.; Kang, J.; Aprigliano, F.; Staudinger, U.M.; Agrawal, S.K. Acute Effects of a Perturbation-Based Balance Training on Cognitive Performance in Healthy Older Adults: A Pilot Study. *Front. Sports Act. Living* **2021**, *3*, 688519, doi:10.3389/fspor.2021.688519.
207. Alhassan, M.; Hovis, J.K.; Almeida, Q.J. Visual Processing Speed in Freezing and Non-Freezing Parkinson's Disease Patients. *Clin. Park. Relat. Disord.* **2020**, *3*, 100060, doi:10.1016/j.prdoa.2020.100060.
208. Pelicioni, P.H.S.; Menant, J.C.; Henderson, E.J.; Latt, M.D.; Brodie, M.A.; Lord, S.R. Mild and Marked Executive Dysfunction and Falls in People with Parkinson's Disease. *Braz. J. Phys. Ther.* **2021**, *25*, 437–443, doi:10.1016/j.bjpt.2020.11.005.
209. Vancea, R.; Simonyan, K.; Petracca, M.; Brys, M.; Di Rocco, A.; Ghilardi, M.F.; Inglese, M. Cognitive Performance in Mid-Stage Parkinson's Disease: Functional Connectivity under Chronic Antiparkinson Treatment. *Brain Imaging Behav.* **2019**, *13*, 200–209, doi:10.1007/s11682-017-9765-0.
210. Maidan, I.; Nieuwhof, F.; Bernad-Elazari, H.; Bloem, B.R.; Giladi, N.; Hausdorff, J.M.; Claassen, J.A.H.R.; Mirelman, A. Evidence for Differential Effects of 2 Forms of Exercise on Prefrontal Plasticity During Walking in Parkinson's Disease. *Neurorehabil. Neural Repair* **2018**, *32*, 200–208, doi:10.1177/1545968318763750.
211. Vriend, C.; van Balkom, T.D.; Berendse, H.W.; van der Werf, Y.D.; van den Heuvel, O.A. Cognitive Training in Parkinson's Disease Induces Local, Not Global, Changes in White Matter Microstructure. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* **2021**, *18*, 2518–2528, doi:10.1007/s13311-021-01103-9.
212. Kojovic, M.; Mir, P.; Trender-Gerhard, I.; Schneider, S.A.; Pareés, I.; Edwards, M.J.; Bhatia, K.P.; Jahanshahi, M. Motivational Modulation of Bradykinesia in Parkinson's Disease off and on Dopaminergic Medication. *J. Neurol.* **2014**, *261*, 1080–1089, doi:10.1007/s00415-014-7315-x.
213. Moisello, C.; Perfetti, B.; Marinelli, L.; Sanguineti, V.; Bove, M.; Feigin, A.; Di Rocco, A.; Eidelberg, D.; Ghilardi, M.F. Basal Ganglia and Kinematics Modulation: Insights from Parkinson's and Huntington's Diseases. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2011**, *17*, 642–644, doi:10.1016/j.parkreldis.2011.06.021.
214. Buccino, G.; Dalla Volta, R.; Arabia, G.; Morelli, M.; Chiriaco, C.; Lupo, A.; Silipo, F.; Quattrone, A. Processing Graspable Object Images and Their Nouns Is Impaired in Parkinson's Disease Patients. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* **2018**, *100*, 32–39, doi:10.1016/j.cortex.2017.03.009.
215. Yang, X.Q.; Lauzon, B.; Seergobin, K.N.; MacDonald, P.A. Dopaminergic Therapy Increases Go Timeouts in the Go/No-Go Task in Patients with Parkinson's Disease. *Front. Hum. Neurosci.* **2018**, *11*, doi:10.3389/fnhum.2017.00642.
216. Erro, R.; Stamelou, M. The Motor Syndrome of Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.* **2017**, *132*, 25–32, doi:10.1016/bs.irn.2017.01.004.
217. Dirnberger, G.; Jahanshahi, M. Executive Dysfunction in Parkinson's Disease: A Review. *J. Neuropsychol.* **2013**, *7*, 193–224, doi:10.1111/jnp.12028.
218. Szewczyk-Krolikowski, K.; Menke, R.A.L.; Rolinski, M.; Duff, E.; Salimi-Khorshidi, G.; Filippini, N.; Zamboni, G.; Hu, M.T.M.; Mackay, C.E. Functional Connectivity in the Basal Ganglia Network Differentiates PD Patients from Controls. *Neurology* **2014**, *83*, 208–214, doi:10.1212/WNL.0000000000000592.
219. Thevathasan, W.; Moro, E. What Is the Therapeutic Mechanism of Pedunculopontine Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease? *Neurobiol. Dis.* **2019**, *128*, 67–74, doi:10.1016/j.nbd.2018.06.014.

220. Putcha, D.; Ross, R.S.; Cronin-Golomb, A.; Janes, A.C.; Stern, C.E. Salience and Default Mode Network Coupling Predicts Cognition in Aging and Parkinson's Disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS* **2016**, *22*, 205–215, doi:10.1017/S1355617715000892.
221. Toga, A.W. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*; 2015; ISBN 978-0-12-397316-0.
222. McCutcheon, R.A.; Nour, M.M.; Dahoun, T.; Jauhar, S.; Pepper, F.; Expert, P.; Veronese, M.; Adams, R.A.; Turkheimer, F.; Mehta, M.A.; et al. Mesolimbic Dopamine Function Is Related to Salience Network Connectivity: An Integrative Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Study. *Biol. Psychiatry* **2019**, *85*, 368–378, doi:10.1016/j.biopsych.2018.09.010.
223. Nagy, H.; Levy-Gigi, E.; Somlai, Z.; Takats, A.; Bereczki, D.; Keri, S. The Effect of Dopamine Agonists on Adaptive and Aberrant Salience in Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology* **2012**, *37*, 950–958, doi:10.1038/npp.2011.278.
224. Djamshidian, A.; O'Sullivan, S.S.; Lawrence, A.D.; Foltynie, T.; Aviles-Olmos, I.; Magdalinos, N.; Tomassini, A.; Warner, T.T.; Lees, A.J.; Averbeck, B.B. Perceptual Decision-Making in Patients with Parkinson's Disease. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* **2014**, *28*, 1149–1154, doi:10.1177/0269881114548437.
225. Cools, R. Dopaminergic Modulation of Cognitive Function-Implications for L-DOPA Treatment in Parkinson's Disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2006**, *30*, 1–23, doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.024.
226. Cools, R.; Barker, R.A.; Sahakian, B.J.; Robbins, T.W. Enhanced or Impaired Cognitive Function in Parkinson's Disease as a Function of Dopaminergic Medication and Task Demands. *Cereb. Cortex* **2001**, *11*, 1136–1143, doi:10.1093/cercor/11.12.1136.
227. Souza, C. de O.; Voos, M.C.; Barbosa, A.F.; Chen, J.; Francato, D.C.V.; Milosevic, M.; Popovic, M.; Fonoff, E.T.; Chien, H.F.; Barbosa, E.R. Relationship Between Posturography, Clinical Balance and Executive Function in Parkinson's Disease. *J. Mot. Behav.* **2018**, 1–10, doi:10.1080/00222895.2018.1458279.
228. Mancini, M.; Rocchi, L.; Horak, F.B.; Chiari, L. Effects of Parkinson's Disease and Levodopa on Functional Limits of Stability. *Clin. Biomech. Bristol Avon* **2008**, *23*, 450–458, doi:10.1016/j.clinbiomech.2007.11.007.
229. Cooper, J.A.; Sagar, H.J.; Jordan, N.; Harvey, N.S.; Sullivan, E.V. Cognitive Impairment in Early, Untreated Parkinson's Disease and Its Relationship to Motor Disability. *Brain J. Neurol.* **1991**, *114* (Pt 5), 2095–2122, doi:10.1093/brain/114.5.2095.
230. Ganesan, M.; Pal, P.K.; Gupta, A.; Sathyaprabha, T.N. Dynamic Posturography in Evaluation of Balance in Patients of Parkinson's Disease with Normal Pull Test: Concept of a Diagonal Pull Test. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2010**, *16*, 595–599, doi:10.1016/j.parkreldis.2010.08.005.
231. Arroyo, A.; Perriñez, J.A.; Ríos-Lago, M.; Lubrini, G.; Andreo, J.; Benito-León, J.; Louis, E.D.; Romero, J.P. Components Determining the Slowness of Information Processing in Parkinson's Disease. *Brain Behav.* **2021**, *11*, e02031, doi:https://doi.org/10.1002/brb3.2031.
232. Arroyo-Ferrer, A.; Andreo, J.; Perriñez, J.A.; Ríos-Lago, M.; Lubrini, G.; Herreros-Rodríguez, J.; García-Caldentey, J.; Romero, J.P. Computerized Simple Reaction Time and Balance in Nondemented Parkinson's Patients. **2021**, 1–7, doi:10.1159/000517437.
233. Dibilio, V.; Nicoletti, A.; Mostile, G.; Portaro, G.; Luca, A.; Patti, F.; Zappia, M. Computer-Assisted Cognitive Rehabilitation on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Neurosci. Lett.* **2017**, *654*, 38–41, doi:10.1016/j.neulet.2017.06.006.
234. Payne, J.S.; Hindle, J.V.; Pritchard, A.W.; Rhys Davies, R.; Coetzer, R.; D'Avossa, G.; Martyn Bracewell, R.; Charles Leek, E. Study Protocol for a Randomised Pilot Study of a Computer-Based, Non-Pharmacological Cognitive Intervention for Motor

- Slowing and Motor Fatigue in Parkinson's Disease. *Pilot Feasibility Stud.* **2018**, *4*, 190, doi:10.1186/s40814-018-0375-4.
235. Golden, C.J. *STROOP: Test de colores y palabras - Edición revisada*; TEA: Madrid, 2020; ISBN 978-84-16231-78-2.
 236. Hsieh, Y.-H.; Chen, K.-J.; Wang, C.-C.; Lai, C.-L. Cognitive and Motor Components of Response Speed in the Stroop Test in Parkinson's Disease Patients. *Kaohsiung J. Med. Sci.* **2008**, *24*, 197–203, doi:10.1016/S1607-551X(08)70117-7.
 237. Lubrini, G.; Periañez, J.A.; Rios-Lago, M.; Viejo-Sobera, R.; Ayesa-Arriola, R.; Sanchez-Cubillo, I.; Crespo-Facorro, B.; Álvarez-Linera, J.; Adrover-Roig, D.; Rodriguez-Sanchez, J.M. Clinical Spanish Norms of the Stroop Test for Traumatic Brain Injury and Schizophrenia. *Span. J. Psychol.* **2014**, *17*, E96, doi:10.1017/sjp.2014.90.
 238. Perianez, J.; Rioslago, M.; Rodriguezsanchez, J.; Adroverroig, D.; Sanchezcubillo, I.; Crespofacorro, B.; Quemada, J.; Barcelo, F. Trail Making Test in Traumatic Brain Injury, Schizophrenia, and Normal Ageing: Sample Comparisons and Normative Data. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2007**, *22*, 433–447, doi:10.1016/j.acn.2007.01.022.
 239. Tulskey, D.S.; Saklofske, D.H.; Chelune, G.J.; Heaton, R.K.; Ivnik, R.J.; Bornstein, R.; Prifitera, A.; Ledbetter, M.F.; Ledbetter, M.F. *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III*; Elsevier Science & Technology: San Diego, UNITED STATES, 2003; ISBN 978-0-08-049066-3.
 240. Imbimbo, I.; Coraci, D.; Santilli, C.; Loreti, C.; Piccinini, G.; Ricciardi, D.; Castelli, L.; Fusco, A.; Bentivoglio, A.R.; Padua, L. Parkinson's Disease and Virtual Reality Rehabilitation: Cognitive Reserve Influences the Walking and Balance Outcome. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **2021**, *42*, 4615–4621, doi:10.1007/s10072-021-05123-3.
 241. Gu, L.; Xu, H. Effect of Cognitive Reserve on Cognitive Function in Parkinson's Disease. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* **2022**, doi:10.1007/s10072-022-05985-1.
 242. Tm, de M.C.; Ja, de M.; Jo, de L.; Jc, L.; M, D.; Fa, do S.M. Cognitive and Motor Effects of Kinect-Based Games Training in People with and without Parkinson Disease: A Preliminary Study. *Physiother. Res. Int. J. Res. Clin. Phys. Ther.* **2020**, *25*, doi:10.1002/pri.1807.
 243. Alves, M.; Mesquita, B.; Morais, W.; Leal, J.; Satler, C.; Mendes, F. Nintendo Wii™ Versus Xbox Kinect™ for Assisting People With Parkinson's Disease. *Percept. Mot. Skills* **2018**, *125*, 003151251876920, doi:10.1177/0031512518769204.
 244. Plotnik, M.; Dagan, Y.; Gurevich, T.; Giladi, N.; Hausdorff, J.M. Effects of Cognitive Function on Gait and Dual Tasking Abilities in Patients with Parkinson's Disease Suffering from Motor Response Fluctuations. *Exp. Brain Res.* **2011**, *208*, 169–179, doi:10.1007/s00221-010-2469-y.
 245. Klepac, N.; Trkulja, V.; Relja, M.; Babić, T. Is Quality of Life in Non-Demented Parkinson's Disease Patients Related to Cognitive Performance? A Clinic-Based Cross-Sectional Study. *Eur. J. Neurol.* **2008**, *15*, 128–133, doi:10.1111/j.1468-1331.2007.02011.x.
 246. Lawson, R.A.; Yarnall, A.J.; Duncan, G.W.; Breen, D.P.; Khoo, T.K.; Williams-Gray, C.H.; Barker, R.A.; Collerton, D.; Taylor, J.-P.; Burn, D.J.; et al. Cognitive Decline and Quality of Life in Incident Parkinson's Disease: The Role of Attention. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2016**, *27*, 47–53, doi:10.1016/j.parkreldis.2016.04.009.
 247. Pal, G.; O'Keefe, J.; Robertson-Dick, E.; Bernard, B.; Anderson, S.; Hall, D. Global Cognitive Function and Processing Speed Are Associated with Gait and Balance Dysfunction in Parkinson's Disease. *J. NeuroEngineering Rehabil.* **2016**, *13*, doi:10.1186/s12984-016-0205-y.
 248. Fernandes, Â.; Mendes, A.; Rocha, N.; Tavares, J.M.R.S. Cognitive Predictors of Balance in Parkinson's Disease. *Somatosens. Mot. Res.* **2016**, *33*, 67–71, doi:10.1080/08990220.2016.1178634.

249. Bahureksa, L.; Najafi, B.; Saleh, A.; Sabbagh, M.; Coon, D.; Mohler, M.J.; Schwenk, M. The Impact of Mild Cognitive Impairment on Gait and Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Using Instrumented Assessment. *Gerontology* **2017**, *63*, 67–83, doi:10.1159/000445831.
250. Siciliano, M.; De Micco, R.; Trojano, L.; De Stefano, M.; Baiano, C.; Passaniti, C.; De Mase, A.; Russo, A.; Tedeschi, G.; Tessitore, A. Cognitive Impairment Is Associated with Hoehn and Yahr Stages in Early, de Novo Parkinson Disease Patients. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2017**, *41*, 86–91, doi:10.1016/j.parkreldis.2017.05.020.
251. Locascio, J.J.; Corkin, S.; Growdon, J.H. Relation Between Clinical Characteristics of Parkinson's Disease and Cognitive Decline. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2003**, *25*, 94–109, doi:10.1076/jcen.25.1.94.13624.
252. Modestino, E.J.; Reinhofer, A.; Blum, K.; Amenechi, C.; O'Toole, P. Hoehn and Yahr Staging of Parkinson's Disease in Relation to Neuropsychological Measures. *Front. Biosci. Landmark Ed.* **2018**, *23*, 1370–1379.
253. Xu, D.; Cole, M.H.; Mengersen, K.; Silburn, P.A.; Qiu, F.; Graepel, C.; Kerr, G.K. Executive Function and Postural Instability in People with Parkinson's Disease. *Park. Dis.* **2014**, *2014*, doi:10.1155/2014/684758.
254. Fernandes, Â.; Rocha, N.; Santos, R.; Tavares, J.M.R.S. Effects of Dual-Task Training on Balance and Executive Functions in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Somatosens. Mot. Res.* **2015**, *32*, 122–127, doi:10.3109/08990220.2014.1002605.
255. Mak, M.K.; Wong, A.; Pang, M.Y. Impaired Executive Function Can Predict Recurrent Falls in Parkinson's Disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2014**, *95*, 2390–2395, doi:10.1016/j.apmr.2014.08.006.
256. Chiviawsky, S.; Wulf, G.; Wally, R. An External Focus of Attention Enhances Balance Learning in Older Adults. *Gait Posture* **2010**, *32*, 572–575, doi:10.1016/j.gaitpost.2010.08.004.

9 APÉNDICES

9.1 APÉNDICE A



Tabla A: Supuestos estadísticos de los análisis realizados en el objetivo 1

	Linealidad		Homocedasticidad		Hom Reg
	Controles <i>r</i> (sig)	EP <i>r</i> (sig)	Levene D.E. Sig	Levene Cov Sig	Sig
TRS cov FT	,250 (.071)	,151(.304)	,288	,001	,308
TRS- SART cov TRS	,555 (.000)	,586 (.000)	,059	,288	,438
TRE cov TRS	,526 (.000)	,702 (.000)	,622	,288	,466
<i>No Diana Alta int. cov No Diana Baja Int.*</i>	,840 (.000)	,852 (.000)	,006	,028	.295
<i>No Diana Baja Int. cov Diana Baja Int. *</i>	,855 (.000)	,899 (.000)	,028	,001	,173

Nota: FT: Finger Tapping; TRS: Tiempo de Reacción simple; TRS-SART: Tiempo de Reacción Simple-Sustained Attention to Response Test; TRE: Tiempo de Reacción de Elección; TRE-Búsqueda: Tiempo de Reacción de Elección-Búsqueda; Int: Interferencia; *: Condiciones del Tiempo de Reacción de Elección-Búsqueda

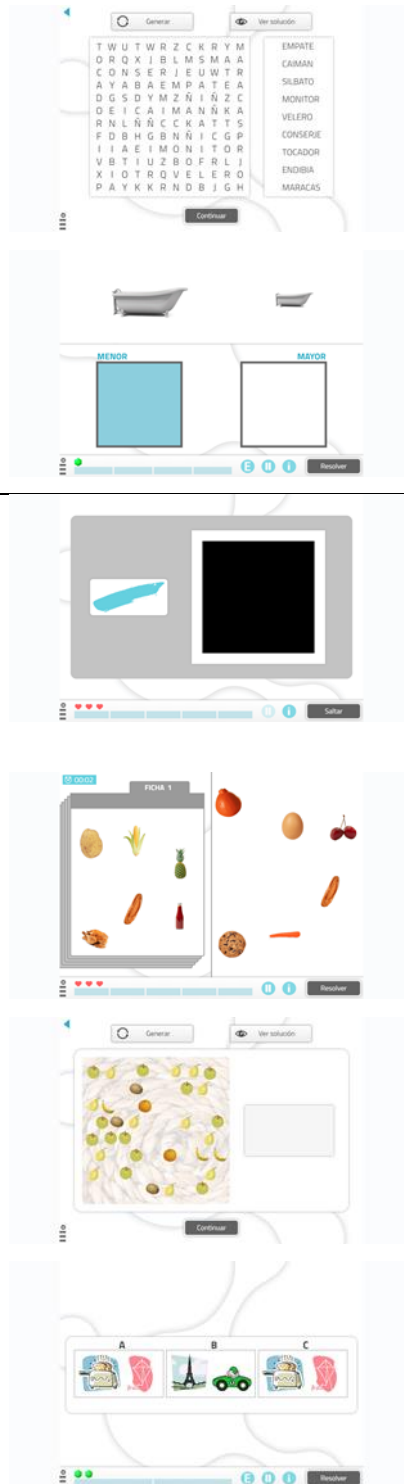
9.2 APENDICE B

SESIÓN A

	DESCRIPCIÓN	PROCESOS COGNITIVOS
	<p>Golpea la pelota: Pulsar solo cuando aparezca la pelota indicada.</p>	<p>Inhibición, Atención sostenida y VPI.</p>
	<p>Última ventana iluminada: Señalar la última ventana de una serie que se ha encendido.</p>	<p>VPI y atención sostenida.</p>
	<p>Números inquietos: Encontrar lo más rápido posible los números que permanecen quietos entre un conjunto en movimiento.</p>	<p>Atención sostenida y selectiva, guía visual, VPI.</p>
	<p>Encuentra el monumento: Seguir las instrucciones lo más rápido posible hasta encontrar el objetivo.</p>	<p>VPI, atención sostenida, memoria de trabajo y planificación.</p>
	<p>Recoge tu equipaje: Seleccionar únicamente las maletas iguales al modelo entre un conjunto de equipaje en movimiento</p>	<p>Atención selectiva y sostenida, memoria de trabajo y VPI</p>
	<p>Copia de planos: Copia la posición de las casillas de la figura modelo</p>	<p>Atención sostenida y selectiva, heminegligencia y VPI</p>

SESIÓN B

SESIÓN C



Sopa de Letras:
 Buscar las palabras
 escondidas entre un
 conjunto de letras

Atención selectiva y
 sostenida y VPI

**Comparación de
 tamaños:**
 Determinar la relación de
 tamaño entre una serie
 de imágenes

VPI

Figuras de colores:
 Mantener la atención
 sobre un estímulo que va
 cambiando de color y
 reaccionar solo cuando
 aparezca el indicado

Atención sostenida,
 inhibición y VPI

El clon:
 Encontrar lo más rápido
 posible el elemento
 repetido

VPI y atención
 selectiva

Conteo de estímulos:
 Contar el número de
 elementos presentados

VPI

**Señalar la imagen
 diferente:**
 Señalar la imagen
 diferente de una serie

VPI y atención
 selectiva

Figura A: Descripción de las tareas empleadas en el protocolo de intervención del objetivo 3. **Nota:** VPI: Velocidad de procesamiento de la información

10 ANEXOS: Artículos Publicados

Components determining the slowness of information processing in parkinson's disease

Aida Arroyo¹ | José A. Periañez²  | Marcos Ríos-Lago³ | Genny Lubrini² | Jorge Andreo¹ | Julián Benito-León⁴ | Elan D. Louis⁵ | Juan Pablo Romero⁶ 

¹Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain

²Experimental Psychology Department, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

³Basic Psychology II Department, UNED, Madrid 28040, Spain; Brain Damage Unit, Hospital Beata María Ana, Madrid, Spain

⁴Department of Neurology, University Hospital "12 de Octubre", Madrid, Spain; Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Spain; Department of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

⁵Department of Neurology and Neurotherapeutics at UT Southwestern Medical Center

⁶Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid 28223, Spain; Brain Damage Unit, Hospital Beata María Ana, Madrid, Spain

Correspondence:

Juan Pablo Romero, Universidad Francisco de Vitoria, Edificio E. Sala de profesores segunda planta izquierda., Ctra. Pozuelo-Majadahonda Km 1,800, 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid, España).
Email: p.romero.prof@ufv.es

Funding information

Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación, Grant/Award Number: DPI2015-68664-C4-3-R

Abstract

Introduction: Bradyphrenia is a key cognitive feature in Parkinson's disease (PD). There is no consensus on whether information processing speed is impaired or not beyond motor performance.

Objective: This study aims to explore which perceptual, motor, or cognitive components of information processing are involved in the slowdown affecting cognitive performance.

Methods: The study included 48 patients with PD (age: 63, 3 ± 8, 18; HY I-III; UPDRS 15,46 ± 7,76) and 53 healthy controls (age: 60,09 ± 12,83). Five reaction time (RT) tasks were administered to all participants. The average RT in each of the tasks and the percentage of correct answers were measured. Patients with PD were in "ON state" at the time of the evaluation. Perceptual, motor, and cognitive components were isolated by means of a series of ANCOVAs.

Results: As expected, the motor component was slowed down in patients with PD. Moreover, while patients with PD showed slower RT than controls in all tasks, differences between groups did not exponentially increase with the increasing task complexity. ANCOVA analyses also revealed that the perceptual and sustained alert component resulted to be slowed down, with no differences being found in any of the remaining isolated cognitive components (i.e., response strategy-inhibition, decisional, visual search, or interference control).

Conclusions: The results revealed that slowness of information processing in PD was mainly associated with an impaired processing speed of the motor and perceptual-alertness components analyzed. The results may help designing new neurorehabilitation strategies, focusing on the improvement of perceptual and alertness mechanisms.

KEYWORDS

Cognition, Human Information Processing, Parkinson's disease, Reaction Time

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2021 The Authors. *Brain and Behavior* published by Wiley Periodicals LLC

1 | INTRODUCTION

In Parkinson's Disease (PD) bradyphrenia or slowness in the information processing (SIP) produces alterations in the speed of thought but also increases attentional impairments, cognitive inflexibility, and forgetfulness (Shibley et al., 2002). These symptoms are believed to appear from the initial stages of the disease and even before the motor symptoms occur (Johnson et al., 2016).

Deficits in the information processing speed in Parkinson's disease have been investigated since the 80s through reaction time tasks (RT) in order to establish whether the slowness affects single cognitive mechanisms or whether it is a global impairment across all cognitive mechanisms. Both simple reaction time tasks (SRT), and choice reaction time tasks (CRT), have been investigated in patients with PD with no uniform conclusions (Evarts et al., 1981). On the one hand, different studies indicate that patients are slower in SRT (such as detection and interference tasks), not increasing the difference in CRT (e.g., decision making, visual search, and interference control), which supports the hypothesis of a possible overall deterioration in processing speed (Berry, 1999; Bloxham et al., 1987; Goodrich et al., 1989; Jordan et al., 1992; Sheridan et al., 1987). On the other hand, different authors point to the increase in the difficulty of the task as the main cause of the increase in RT (Cooper et al., 1994; Gauntlett-Gilbert and Brown, 1998; Jahanshahi et al., 1992; Pullman et al., 1990; Stelmach et al., 1986).

To disentangle whether SIP it is a global or specific deficit, some authors have suggested to explore three different stages in the information processing pathway: sensory input, cognitive mechanisms, and motor output (Malturin, 2013). Firstly, some authors consider that motor slowness (information output) and preprogramming would explain the slower RTs of PD (Smith et al., 1998; Phillips et al., 1999). On the other hand, some other authors consider perceptual deficits as the basis for the SIP in PD (Cooper et al., 1994; Vlagsma et al., 2016). Multiple authors have focused their hypothesis in decision making (Djamshidian et al., 2014), interference control (Verleger et al., 2010), and visual search. (DeGutis et al., 2016) Furthermore,

some aspects such as impulsivity (Rossi et al., 2017) and inhibition (Obeso et al., 2011), known to be related to dopaminergic transmission, have also been described as the possible cause of information processing impairments in patients with PD. Nevertheless, previously mentioned studies found no differences between patients with PD and healthy controls in cognitive function (Smith et al., 1998; Phillips et al., 1999).

Given the previously mentioned findings, there have been several intents to isolate single components of information processing through different methodologies. As for the motor components, Sawamoto et al (Sawamoto et al., 2002) concluded that motor deceleration did not explain the higher RT of the PD group by subtracting the motor time from the total RT, thus isolating the motor component from the cognitive component. Using a similar approach, Copper et al (Cooper et al., 1994) subtracted the SRT from the CRT in order to analyze the motor preprogramming reaching the same conclusion. Vlagsma (Vlagsma et al., 2016), using linear regression models, found that patients with PD show mental slowness, which could be separated from motor slowness.

There are no studies in our knowledge to have addressed the isolation of single components of the cognitive processes involved in information processing in PD using computerized RT tasks with gradual increases in complexity. Given this, the present study aimed to clarify the presence of a SIP as a generalized phenomenon or a specific impairment in single components of the information processing pathway in patients with PD. With this purpose, a comprehensive set of computerized RT tasks with an increasing level of cognitive demands was administered to a cohort of patients with PD and a group of healthy controls. Two hypotheses were formulated. First, it was hypothesized that, if the slowness of RT is a generalized phenomenon in PD, differences between healthy controls and patients with PD will arise in all RT tasks regardless of the complexity of the task. Secondly, if it is a global deterioration of information processing, all the components involved in the aforementioned processing (perceptual, cognitive, and motor) will be affected in PD.

	Healthy Controls	PD	<i>p</i> value
<i>N</i> (male)	53 (34)	48 (32)	0.627
Age in years	60,09 (12,83)	63,63 (8,81)	0.110
Education in years	13,55 (3,39)	12,48 (3,81)	0.140
HY	-	HY1 = 12; HY1,5 = 1; HY2 = 24; HY 2,5 = 3; HY 3 = 8. Mo = 2	
UPDRS III	-	15,46 (7,76)	
PDQ-39	-	23,63 (14,61)	
Total dopamine	-	696,90 (424,93)	

TABLE 1 Means (Standard Deviation) of demographic and clinical data from participants

Note: HY: Hoehn and Yahr Scale, UPDRS III: Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, PDQ-39: The Parkinson's Disease Questionnaire.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Participants

A total of 48 patients with PD and 53 healthy controls were recruited in a movement disorders clinic (from November 2017 to March 2018). Both groups were matched in age, sex, and education. The demographic and clinical characteristics of all the participants are shown in Table 1. Exclusion criteria for all participants were: MoCA score < 25 (Nazem et al., 2009), severe dependence (mRS > 3), depression (score \geq 13 in the Spanish version of the Beck Depression Inventory and/or score \geq 13 in the rating scale for depression of Hamilton (Lobo et al., 2002; Sanz and Vázquez, 1998)), previous history of neurologic or psychiatric disorder or severe comorbidity, and under 18 years of age. Exclusion criteria were set for patients using advanced therapies for Parkinson's disease (apomorphine pump / duodenal dopamine infusion), epilepsy history or structural alterations in previous imaging studies, and poor response to levodopa or suspicion of atypical parkinsonism's. Inclusion criteria for patients with PD were idiopathic Parkinson's disease (diagnosed according to London brain bank criteria (Hughes et al., 1992)), stage I-III Hoehn-Yahr, not having evident motor fluctuations and clinical stability (not having changed the antiparkinsonian medication in the last 30 days or antidepressive medication in the last 90 days). Participants with RTs greater than two standard deviations above the mean were excluded. All the participants were informed of the details of the evaluation and signed their consent to participate in this study, in accordance with the declaration of Helsinki. The Ethics Committee of the institution approved the study on 8th July 2016. Code 16/37.

TABLE 2 Means (S.D.) of Reaction Times (RT) in milliseconds and percent of correct responses (% correct) for the RT tasks

		Healthy Controls	PD	p value
FT	RT ms	187,29 (30,70)	224,35 (66,32)	< 0.001
SRT	RT ms	296,37 (58,80)	371,28 (67,82)	< 0.001
	% correct	97,15 (3,37)	96,41 (7,02)	
SRT-SART	RT ms	372,68 (59,91)	444,67 (82,44)	< 0.001
	% correct	98,16 (2,22)	97,27 (7,64)	
CRT	RT ms	490,38 (107,15)	540,98 (112,42)	0.023
	% correct	91,04 (10,55)	88,97 (12,48)	
CRT- Search	RT ms	825,13 (166,01)	911,34 (238,18)	0.035
	% correct	95,72 (3,95)	93,38 (5,91)	
Target-Low Int.*	RT ms	738,47 (125,78)	814,21 (213,62)	
	% correct	94,35 (6,52)	92,35 (7,27)	
No-Target-Low Int.*	RT ms	828,54 (192,98)	912,15 (273,70)	
	% correct	97,54 (9,83)	96,61 (5,25)	
No-Target-High Int*	RT ms	966,17 (213,24)	1,081,08 (319,69)	
	% correct	95,84 (5,24)	93,55 (7,50)	

Note: *: Conditions of the CRT-Search task; CRT: Choice Reaction Time task; CRT-Search: Choice Reaction Time-Search task; FT: Finger Tapping; Int: Interference; SRT: Simple Reaction Time task; SRT-SART: Simple Reaction Time-SART task.

2.2 | Experimental design and procedures

The study is a case-control design with cross-sectional measurement. Evaluation of all the participants was carried out in a single session lasting 60 min after signing the informed consent. The day of the procedure, clinical, and sociodemographic data were collected. Secondly, they were examined with five RT tasks. All patients were examined at least one hour after their last dopaminergic medication dose while in their best ON state and did not refer wearing off symptoms. The tasks were performed using a 15-inch monitor, controlled by Presentation® software (<http://www.neurobs.com>). The order of presentation of the task was counterbalanced among the participants. The average RT in each of the tasks and the percentage of correct answers were measured (Table 2). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) was assessed for each patient, they were all in "ON state" at the time of the evaluation.

Finger Tapping (FT): The FT task was used as a measure of motor function (Reitan and Wolfson, 1996). This task is very sensitive to the slowing down of responses (Strauss et al., 2006). In studies with patients with PD, it has been used as a measure of motor speed (Bronte-Stewart et al., 2000). In this task, following the Strauss application norms (Strauss et al., 2006), the participants were instructed to press the spacebar on the keyboard as fast as possible and repeatedly with the index finger. Five 10-s attempts were performed with the dominant hand. The average time between two consecutive taps in the five trials was the dependent variable.

Simple Reaction Time (SRT): Inspired by the SRT task of the Computerized Information Processing Testing (CTIP) battery (Reicker et al., 2007), this task was used as a measure of simple perception and sustained alertness (Jensen, 2006). In PD, it has been used as a

SIP evaluation measure (Jahanshahi et al., 1992). Participants were instructed to press the left mouse button as fast as possible when the stimulus "+" appeared in the center of the screen at a size of 2 cm x 2 cm. The order of appearance was constant for all participants. The task consisted of 50 trials lasting 2–3 min.

Simple Reaction Time-Sustained Attention to Response Task (SRT-SART): This task allowed to measure response strategy-inhibition. Similar tasks have been used previously in PD (Yang et al., 2018). Following the model of Robertson et al. (Robertson et al., 1997), participants had to press the left mouse button when the stimulus (digits 1–9) appeared in the center of the screen and inhibited the response when it appeared as the number "3." The task consisted of 168 Go trials and 21 No / Go trials; the average duration was 4 min. Stimuli varied in size between 12mm and 29mm.

Choice Reaction Time (CRT): This task was used as a measure of visual perceptual decision time, and it is related to the same processes involved in the SRT plus the processing of uncertainty as to which one of the stimulus would appear next, that is, decisional processing. Decision processing has been used with patients with PD as a measure of SIP (Hocherman et al., 2004). Following the model of Chiaravalloti et al. (Chiaravalloti et al., 2003), participants had to press the left mouse button when a square appeared in the center of the screen (4 cm x 4 cm) or press the right button when a circle appeared. The task consists of 80 tests with a duration of approximately 3 min.

Choice Reaction Time-Search (CRT-Search): Following the model of Neisser (Neisser, 1964), this task was used to measure visual search. Participants had to press the left mouse button when a "Z" appeared in a sequence of 6 letters or press the right button when it did not appear. Stimuli were classified according to two dimensions: presence/absence of "Z" (target/non-target stimulus) and the visual characteristics of the rest of the letters in the sequence (rounded or angular, high/low interference). The combination of both gives us four different experimental combinations: Target-Low interference (e.g., GODZCQ); Target-High Interference (e.g., VWMZEX); Non-Target-Low interference (e.g., CQUGRD); Non-target-High Interference (e.g., VXWEIM). The letter "Z" cannot appear in the first or sixth position. The task consisted of 128 trials lasting between 5 and 8 min.

2.3 | Statistical analysis

Differences between the groups in the demographic variables (sex, age, and education) were determined through the *t* tests or Chi-square.

A task x group mixed ANOVA was performed, with task as the within-subject factor (FT, STR, STR-SART, CRT, and CRT-Search) and group as the between-subject factor (PD or healthy control.) In those cases in which the spherical assumption of the linear general model was not met, the epsilon corrector (ϵ) of Greenhouse–Geisser was applied to the ANOVA, which corrects the degrees of freedom. For multiple comparisons, the level of significance was adopted $p < .05$. Secondly, independent samples *t* tests and ANCOVAs were used to identify those cognitive components contributing to RT performance

as detailed below. (1) The presence of information processing slowness associated with a "motor" component was analyzed through independent sample *t* tests comparing the response time in the FT task between groups; (2) the slowness in the processing of the information associated with the "perceptual and sustained alert components" was analyzed by an ANCOVA with the RT in the SRT task as the dependent variable and the response time in the FT task as the covariate. Use of FT as a covariate allows controlling the shared "motor" component with the STR task; (3) the response strategy-inhibition component was isolated by an ANCOVA in which RT in the SRT-SART task was used as a dependent variable and RT in the SRT task as the covariate, allowing to control the "motor, perceptual, and sustained alert" components; (4) slowness in the processing associated with the decision time marked by visual perception, hereinafter "decisional", was carried out by means of an ANCOVA with the RT in CRT as the dependent variable and RT in the SRT task as the covariate, since in both tasks they involve the same processes plus the decision process in CRT; (5) presence of slowness associated with the visual search was analyzed by an ANCOVA with the RT in the "non-target-low interference" condition of CRT-Search as the dependent variable and the "target-low interference" condition as the covariate, being able with this last to control the perceptive, motor, and cognitive processes, excepting the visual search. (6) To measure the "interference control" component, an ANCOVA was performed with the "Non-Target-High Interference" condition of the CRT-Search task as the dependent variable and RT in the "Non-Target-Low Interference" condition as the covariate. The conditions "Non-Target-High Interference" and "Non-Target-Low Interference" were used because they imply the same type of visual search, but different levels of interference caused by distractors. Because the distractors are very different from the target in the "Non-Target-Low Interference" condition, the search occurs faster than in the "Non-Target-High Interference" condition. The level of significance $p < .05$ was adopted for all analyses.

An analysis of the variance (ANOVA) of repeated measures task x group was carried out, where the intrasubject factor was the percentage of correct responses in the four tasks (STR, STR-SART, CRT, and CRT-Search), and the group factor (PD or healthy control). The assumptions of ANOVA and ANCOVA were verified (Appendix A). The significance level was adopted $p < .05$.

Due to the heterogeneity of the PD patient sample, Pearson correlations were performed between the different TR and the total dopamine dose and a Spearman correlation between the different TR and the HY stage. The significance level was adopted $p < .05$. All analyses were performed using SPSS v 19.0.3.

3 | RESULTS

3.1 | Demographics

No differences were found between PD and healthy controls in sex ($\chi^2(1) = 0.93$; $p = .627$), age ($t(92) = -1.642$; $p = .11$), and educational level ($t(99) = 1.49$; $p = .14$).

3.2 | Reaction time

ANOVA comparing the RTs in patients with PD and controls revealed a main effect of the group ($F(1, 98) = 17.38; p < .001$) showing that patients with PD had slower RTs. There was also a main task effect ($F(2, 172) = 728.21; p < .001$), which indicates a progressive increase in RT when increasing task complexity ($p < .001$ in all cases). A significant task by group interaction ($F(4, 392) = 1.14; p = .338$) revealed that the differences between groups seem to remain fairly constant in the first three tasks decreasing in CRT and CRT-search tasks (FT task $p < .001$, SRT $p < .001$, SRT-SART $p < .001$, CRT $p = .023$, CRT-Search $p = .035$). (Figure 1).

Comparisons between patients with PD and healthy controls showed that, in the FT task patients with PD exhibited increased response times ($t(65) = -3.51; p = .001, d = 0.120$).

ANCOVA, designed to measure the perceptual component and sustained alert, revealed that this was the only component where patients with PD have slower responses than controls ($F(1, 98) = 24.63; p < .001, \eta^2 \text{ part} = 0.201$).

On the other hand, there were no differences between both groups in the rest of analysis including: 1) Response strategy-Inhibition component measured by the SRT-SART task using the SRT task as a covariate ($F(1, 97) = 2.96; p = .089, \eta^2 \text{ part} = 0.030$) 2) the Decisional component measured by the CRT task using the SRT task as a covariate ($F(1, 98) = 1.73; p = .191, \eta^2 \text{ part} = 0.017$) 3) Visual search component, measured by the non-target-low interference condition, using as a covariate the target-low interference condition of the CRT-Search task ($F(1, 98) = 0.02; p = .883, \eta^2 \text{ part} = 0.000$), 4) Control of interference between both groups ($F(1, 98) = 1.38; p = .243, \eta^2 \text{ part} = 0.014$) (Figure 2).

3.3 | Accuracy

All RT tasks were performed very efficiently, exceeding 89% of correct answers in all the tests in both groups (Table 2).

When ANOVAs with the correct answers were performed, there is a main effect of the task ($F(2, 211) = 27.19; p < .001$). Post hoc analysis revealed that the percentage of correct answers was higher for the SRT than for the CRT task ($p < .001$) and for the CRT-Search task ($p = .005$). Greater for CRT-Search than for the CRT task ($p < .001$), and higher for the TRS-SART than for the CRT task and CRT-Search ($p < .001$).

Group effect was not significant ($F(1, 96) = 2.51; p = .116$). Group interaction by percentage of correct answers in each task was not significant ($F(3, 288) = 0.38; p = .766$).

3.4 | Correlation

Dopamine doses was not significantly correlated with FT ($r = -0.101; p = .494$), SRT ($r = 0.270; p = .063$), SRT-SART ($r = 0.118; p = .430$), CRT ($r = 0.093; p = .531$), and CRT-Search ($r = 0.017; p = .911$).

HY was not significantly correlated with FT ($r_s = 0.143; p = .339$), SRT ($r_s = 0.252; p = .087$), SRT-SART ($r_s = 0.252; p = .091$), CRT ($r_s = 0.173; p = .245$), CRT-Search ($r_s = 0.203; p = .171$).

4 | DISCUSSION

The first objective of this study was to investigate if components of information processing (motor, perceptual, and cognitive) are globally affected in PD or, in contrast, if those components are affected in a specific manner. The results reveal a deceleration in the processing of information in PD evident in all the RTs tasks being used. This coincides with previously published data. Both SRT (Kojovic et al., 2014; Moissello et al., 2011) and CRT have been reported as slower been reported to be slower in PD than controls (Jahanshahi et al., 1992).

As expected, as task complexity increased, the RTs required in each task was longer in both groups, but surprisingly, such a “complexity effect” was not greater for patients with PD than for healthy

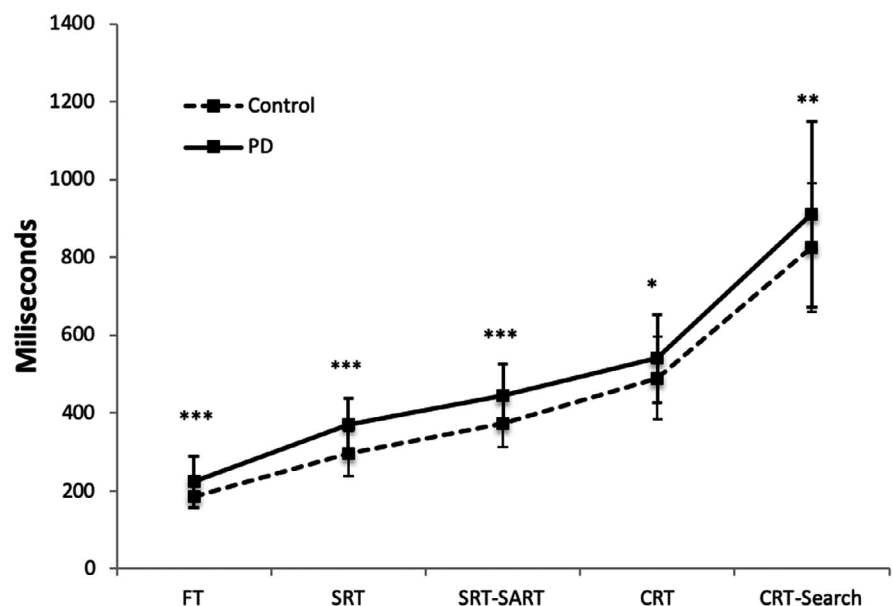


FIGURE 1 Comparison between reaction times (milliseconds) of healthy controls with patients with PD; FT: Finger tapping, SRT: Simple Reaction Time; SRT-SART: Simple Reaction Time-Sustained Attention to Response Task; CRT: Choice Reaction Time; CRT-Search: Choice Reaction Time-Search. * $p < .05$, ** $p < .01$. *** $p < 0.001$

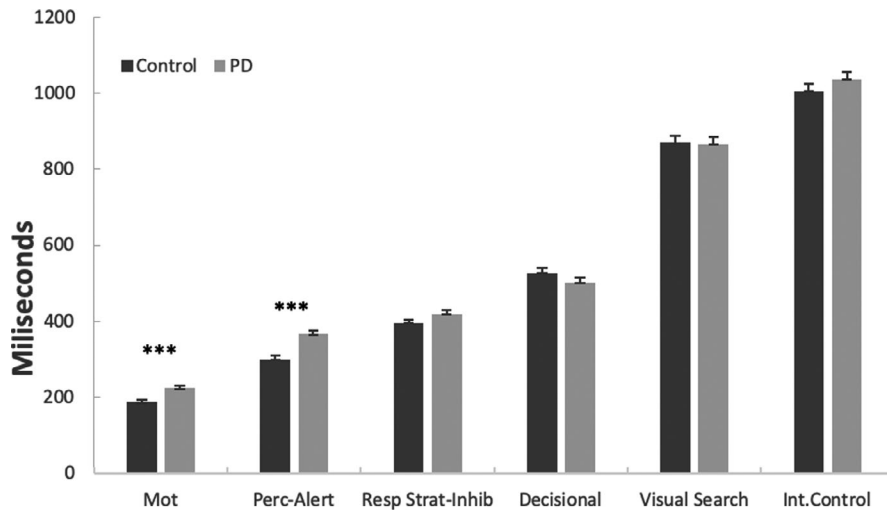


FIGURE 2 Comparisons between Parkinson's disease patients and healthy controls in different components of the stimulus-response pathway (motor, perceptual-alertness, response strategy-inhibition, decisional, visual search, and interference control). Asterisks indicate statistically significant differences between groups. Mot = motor; Perc-Alert = perceptual-alertness; Resp Strat-Inhib = response strategy-inhibition; Int-control = interference control

control participants. In other words, the difference in performance seemed to be established in the simplest stages of processing, but it remained without major increases in more complex tasks beyond SRT. Consequently, the lack of a disproportionate complexity effect in patients with PD lead us to the suspicion of impairments focused on basic components of information processing as evidenced in the next phase of the analysis of results.

Although previous studies using Go no-Go task paradigm have demonstrated that patients with PD are slower and make more errors than controls (Buccino et al., 2018; Yang et al., 2018), in our study all RT tasks were performed very efficiently. Differences between groups in accuracy were not significant except for the CRT-S task, this finding cannot be interpreted accurately as the total dopamine dosing is not standard in all the included PD subjects. Accuracy itself was high, with mean percentages of correct responses varying between 88% and 97%.

The second objective of this study was to identify which motor, perceptual and sustained alert, and cognitive components (response strategy-inhibition, visual search, decision making, and interference control) are mediating the SIP. Of additional interest is the innovative strategy used to achieve this objective that supposes the analysis of components through ANCOVAs. The advantage of using this strategy is that no a priori assumptions are made about the functional architecture of the cognitive system (neither serial nor parallel), since ANCOVAs only estimates the amount of variance shared between the dependent variable and the covariate. As expected, the simple motor task, requiring a self-paced tapping of a simple key as fast as possible, did show differences between patients with PD and controls according to the bradykinesia usually described in these subjects (Erro and Stamelou, 2017). Further results of this analysis unexpectedly show that perceptual and sustained alert component was the only one where patients with PD showed worse performance than controls, with no differences between both groups in the remaining components. This result suggests that motor, perceptual, and basic attentional (alertness) factors could explain by themselves most of the slowness observed in both the SRT and CRT tasks, and may explain bradyphrenia in PD. Moreover, the present results confirm

conclusions from early works suggesting a lack of impairment in certain cognitive stages of information processing by using a fine grain novel methodology that allowed to isolate specific cognitive components (Smith et al., 1998; Phillips et al., 1999). This is one of the key findings of our study. In this regard, alertness has been found to be impaired from the early clinical stages of PD (Dujardin et al., 2013; Dunet et al.; Herman et al., 2014). Preceding neuroimaging studies using SPECT have associated RTs slowness to nigrostriatal degeneration, and decreased glucose metabolism in the prefrontal cortex (Frings et al., 2020). In PD, changes are observed in multiple pathways involving various brain regions, mainly basal ganglia, thalamus, and prefrontal cortex (Wang et al., 2020). In this regard, the present results suggest that the basic nature of alertness may be important enough to justify deficits in the performance of more complex tasks, and could be conditioned to connectivity problems between the frontal lobe and the basal ganglia (Dirnberger and Jahanshahi, 2013; Szwedczyk-Krolikowski et al., 2014). The clinical impact of these results are in line with findings suggesting that the balancing effects of deep brain stimulation (DBS) in pedunculo-pontine nucleus of patients with PD would be mediated by increases in general alertness and attentional functions (Thevathasan and Moro, 2019).

These findings are of crucial importance for addressing both the early detection of cognitive disorders associated with Parkinson's disease, the rehabilitation strategies implemented to treat them, and the influence of cognitive impairment on motor symptoms such as balance. The delimitation of the altered processing components confirms that the affected processes are at the lowest level of cognitive processing which is consistent with neuroimaging data that point to alterations in the salience network in Parkinson's disease (Putcha et al., 2016). It is worth mentioning that the salience network is involved in detecting and filtering salient stimuli, and the relative salience of these inputs determines which are more likely to be cortically processed. This network is involved in a variety of complex functions, including communication, social behavior, and self-awareness through the integration of sensory, emotional, and cognitive information (Toga, 2015). Salience network activity would have a fundamental role in detecting and reacting to stimuli capable

of engaging one's attentional and motivational status, regardless of the sensory channel. Furthermore, there has been described a close relationship between the salience network and the mesolimbic dopamine system (McCutcheon et al., 2019). Cognitive effects of the dopaminergic medication have been targeted to its influence in the salience network (Nagy et al., 2012). Although there is no agreement in the effect of dopaminergic treatment on reaction times, it has a clear influence on some cognitive processes. Normalization of impulsivity and inhibition process-related reaction times have been reported with the use of dopamine (Yang et al., 2018) and on the other hand, impulse control disorder is associated with faster reaction times with a higher proportion of errors in dopamine agonist treated patients (Djamshidian et al., 2014). All included patients in our study were in "ON state" during the measures and those using agonist drugs did not report impulse control disorders related symptoms. The total dopamine dose and HY stage did not show a correlation with RTs. Although bradyphrenia plays a major role in OFF state, our patients were examined in ON state in order to avoid the impact of other motor (bradykinesia) and nonmotor symptoms such as fatigue and pain on the cognitive performance besides bradyphrenia. Although we did not find a relationship between the RTs and the dose of dopamine, the heterogeneity of the PD group with respect to the total equivalent dose of levodopa could be a limitation, since dopaminergic treatment could have both positive and negative effects on cognition (Cools, 2006; Cools et al., 2001). Although all the evaluations were performed in ON state, there may have been uncontrolled differential effects of medication depending on the phase of the disease.

5 | CONCLUSIONS

Our results indicate that although PD patient's performance was slow on all RT tasks, such a slowness could not be attributed to a generalized deficit in all the components of information processing being involved. Particularly, the present component analysis using a series of ANCOVAs suggested that the level of cognitive deceleration in PD was determined by a deterioration focused on mainly perceptual and motor components and independently of the task complexity. In addition, the present study suggests that alterations in the brain networks involved in alertness to react to stimuli could justify the slowness of information processing in Parkinson's disease. Replicating the observed effect sizes in future, PD researches will become interesting to verify how relevant each component is accounting for slowness of information processing. Our results could be of great value for designing new neurorehabilitation approaches targeted to attention processes for the treatment of bradyphrenia in PD.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was funded by the Ministry of Economy and Competitiveness (grant DPI2015-68664-C4-3-R (MINECO/FEDER), NeuroMOD Therapy development and evaluation of motor and cognitive impact for Parkinson's disease rehabilitation).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no competing financial interests.

AUTHOR CONTRIBUTION

Conceptualization, A.A. and J.R.; methodology, A.A. and J.R.; software, M.R., J.P., and G.L.; formal analysis, A.A., J.P., M.R.L., G.L.; investigation, A.A. and J.R.; resources, J.R.; data curation, A.A., J.A.; writing—original draft preparation, J.A., A.A., and J.R.; writing—review and editing, A.A., M.R., J.P., G.L., J.B.L., E.L., and J.R.; visualization, A.A.; supervision, J.R.; project administration, J.R.; funding acquisition, J.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

PEER REVIEW

The peer review history for this article is available at <https://publons.com/publon/10.1002/brb3.2031>.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

José A. Periañez  <https://orcid.org/0000-0003-4310-4021>

Juan Pablo Romero  <https://orcid.org/0000-0002-3190-1296>

REFERENCES

- Berry, E. (1999). Slowing of reaction time in Parkinson's disease: The involvement of the frontal lobes. *Neuropsychologia*, 37(7), 787–795. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(98\)00137-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00137-7)
- Bloxham, C. A., Dick, D. J., & Moore, M. (1987). Reaction times and attention in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 50(9), 1178–1183. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.9.1178>
- Bronte-Stewart, H. M., Ding, L., Alexander, C., Zhou, Y., & Moore, G. P. (2000). Quantitative digitography (QDG): A sensitive measure of digital motor control in idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 15(1), 36–47. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200001\)15:1<36::AID-MDS1008>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200001)15:1<36::AID-MDS1008>3.0.CO;2-M)
- Buccino, G., Dalla Volta, R., Arabia, G., Morelli, M., Chiriaco, C., Lupo, A., Silipo, F., & Quattrone, A. (2018). Processing graspable object images and their nouns is impaired in Parkinson's disease patients. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.*, 100, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.03.009>
- Chiaravalloti, N. D., Christodoulou, C., Demaree, H. A., & DeLuca, J. (2003). Differentiating simple versus complex processing speed: Influence on new learning and memory performance. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(4), 489–501. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.4.489.13878>
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function—implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.024>
- Cools, R., Barker, R. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2001). Enhanced or Impaired Cognitive Function in Parkinson's Disease as a Function of Dopaminergic Medication and Task Demands. *Cerebral Cortex*, 11(12), 1136–1143. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.12.1136>
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's

- disease. *Brain J Neurol*, 117(Pt 3), 517–529. <https://doi.org/10.1093/brain/117.3.517>
- DeGutis, J., Grosso, M., VanVleet, T., Esterman, M., Pistorino, L., & Cronin-Golomb, A. (2016). Sustained attention training reduces spatial bias in Parkinson's disease: A pilot case series. *Neurocase*, 22(2), 179–186. <https://doi.org/10.1080/13554794.2015.1088035>
- Dirnberger, G., & Jahanshahi, M. (2013). Executive dysfunction in Parkinson's disease: A review. *Journal of Neuropsychology*, 7(2), 193–224. <https://doi.org/10.1111/jnp.12028>
- Djamshidian, A., O'Sullivan, S. S., Lawrence, A. D. et al (2014). Perceptual decision-making in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol Oxf Engl*, 28(12), 1149–1154. <https://doi.org/10.1177/0269881114548437>
- Djamshidian, A., O'Sullivan, S. S., Lawrence, A. D., Foltyniec, T., Aviles-Olmos, I., Magdalinos, N., Tomassini, A., Warner, T. T., Lees, A. J., & Averbeck, B. B. (2014). Perceptual decision-making in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol (Oxf)*, 28(12), 1149–1154. <https://doi.org/10.1177/0269881114548437>
- Dujardin, K., Tard, C., Duhamel, A., Delval, A., Moreau, C., Devos, D., & Defebvre, L. (2013). The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(3), 300–305. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.11.001>
- Dunet, V., Fartaria, M. J., Deverdun, J. et al Episodic memory decline in Parkinson's disease: Relation with white matter hyperintense lesions and influence of quantification method. *Brain Imaging Behav*. Published online June 13, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9909-x>
- Erro, R., & Stamelou, M. (2017). The motor syndrome of Parkinson's disease. *International Review of Neurobiology*, 132, 25–32. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.01.004>
- Evarts, E. V., Teräväinen, H., & Calne, D. B. (1981). Reaction time in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*, 104(Pt 1), 167–186. <https://doi.org/10.1093/brain/104.1.167>
- Frings, L., Heimbach, B., Meyer, P. T., & Hellwig, S. (2020). Intrinsic Alertness Is Impaired in Patients with Nigrostriatal Degeneration: A Prospective Study with Reference to [123I]FP-CIT SPECT and [18F] FDG PET. *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(4), 1721–1729. <https://doi.org/10.3233/JAD-191277>
- Gauntlett-Gilbert, J., & Brown, V. J. (1998). Reaction time deficits and Parkinson's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 22(6), 865–881. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(98\)00014-1](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(98)00014-1)
- Goodrich, S., Henderson, L., & Kennard, C. (1989). On the existence of an attention-demanding process peculiar to simple reaction time: Converging evidence from Parkinson's disease. *Cogn Neuropsychol*, 6(3), 309–331. <https://doi.org/10.1080/02643298908253422>
- Herman, T., Weiss, A., Brozgol, M., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2014). Identifying axial and cognitive correlates in patients with Parkinson's disease motor subtype using the instrumented Timed Up and Go. *Experimental Brain Research*, 232(2), 713–721. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3778-8>
- Hocherman, S., Moont, R., & Schwartz, M. (2004). Response selection and execution in patients with Parkinson's disease. *Cogn Brain Res*, 19(1), 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2003.11.001>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3), 181–184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Jahanshahi, M., Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1992). Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*, 115(Pt 2), 539–564.
- Jensen, A. R. (2006). *Clocking the mind: Mental chronometry and individual differences*. Elsevier.
- Johnson, D. K., Langford, Z., Garnier-Villarreal, M., Morris, J. C., & Galvin, J. E. (2016). Onset of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 30(2), 127–133. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000088>
- Jordan, N., Sagar, H. J., & Cooper, J. A. (1992). Cognitive components of reaction time in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55(8), 658–664. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.8.658>
- Kojovic, M., Mir, P., Trender-Gerhard, I., Schneider, S. A., Pareés, I., Edwards, M. J., Bhatia, K. P., & Jahanshahi, M. (2014). Motivational modulation of bradykinesia in Parkinson's disease off and on dopaminergic medication. *Journal of Neurology*, 261(6), 1080–1089. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7315-x>
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., & Baró, E. (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Med Clínica*, 118(13), 493–499. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(02\)72429-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(02)72429-9)
- Malturin, R. K. (2013). 9 Frontal-subcortical determinants of processing speed in Parkinson's disease. *Inf Process Speed Clin Popul*. Published Online, 195.
- McCutcheon, R. A., Nour, M. M., Dahoun, T., Jauhar, S., Pepper, F., Expert, P., Veronese, M., Adams, R. A., Turkheimer, F., Mehta, M. A., & Howes, O. D. (2019). Mesolimbic dopamine function is related to salience network connectivity: An integrative positron emission tomography and magnetic resonance study. *Biological Psychiatry*, 85(5), 368–378. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.010>
- Moisello, C., Perfetti, B., Marinelli, L., Sanguineti, V., Bove, M., Feigin, A., Di Rocco, A., Eidelberg, D., & Ghilardi, M. F. (2011). Basal ganglia and kinematics modulation: Insights from Parkinson's and Huntington's diseases. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(8), 642–644. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.021>
- Nagy, H., Levy-Gigi, E., Somlai, Z., Takats, A., Bereczki, D., & Keri, S. (2012). The effect of dopamine agonists on adaptive and aberrant salience in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 950–958. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.278>
- Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E. et al (2009). Montreal Cognitive Assessment Performance in Patients with Parkinson's Disease with “Normal” Global Cognition According to Mini-Mental State Examination Score. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(2), 304–308. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02096.x>
- Neisser, U. (1964). Visual search. *Scientific American*, 210(6), 94–103. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0664-94>
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M. L., Álvarez, M., Álvarez, L., Pavón, N., Rodríguez-Oroz, M.-C., Macías, R., Obeso, J. A., & Jahanshahi, M. (2011). Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 212(3), 371–384. <https://doi.org/10.1007/s00221-011-2736-6>
- Phillips, J. G., Schiffter, T., Nicholls, M. E. R., Bradshaw, J. L., Iansek, R., & Saling, L. L. (1999). Does old age or Parkinson's disease cause Bradyphrenia? *J Gerontol Ser A*, 54(8), M404–M409. <https://doi.org/10.1093/gerona/54.8.M404>
- Phillips, J. G., Schiffter, T., Nicholls, M. E. R., Bradshaw, J. L., Iansek, R., & Saling, L. L. (1999). Does Old Age or Parkinson's Disease Cause Bradyphrenia? *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 54(8), M404–M409. <https://doi.org/10.1093/gerona/54.8.M404>
- Pullman, S. L., Watts, R. L., Juncos, J. L., & Sanes, J. N. (1990). Movement amplitude choice reaction time performance in Parkinson's disease may be independent of dopaminergic status. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53(4), 279–283. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.4.279>
- Putcha, D., Ross, R. S., Cronin-Golomb, A., Janes, A. C., & Stern, C. E. (2016). Salience and default mode network coupling predicts cognition in aging and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(2), 205–215. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000892>
- Reicker, L. I., Tombaugh, T. N., Walker, L., & Freedman, M. S. (2007). Reaction time: An alternative method for assessing the effects

- of multiple sclerosis on information processing speed. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 22(5), 655–664. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.04.008>
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1996). Relationships between specific and general tests of cerebral functioning. *The Clinical Neuropsychologist*, 10(1), 37–42. <https://doi.org/10.1080/13854049608406661>
- Robertson, I. H., Manly, T., Andrade, J., Baddeley, B. T., & Yiend, J. (1997). "Oops!": Performance correlates of everyday attentional failures in traumatic brain injured and normal subjects. *Neuropsychologia*, 35(6), 747–758. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00015-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00015-8)
- Rossi, P. J., Shute, J. B., Opri, E., Molina, R., Peden, C., Castellanos, O., Foote, K. D., Gunduz, A., & Okun, M. S. (2017). Impulsivity in Parkinson's disease is associated with altered subthalamic but not globus pallidus internus activity. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 88(11), 968–970. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-315325>
- Sanz, J., & Vázquez, C. (1998). Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la depresión de beck. *Psicothema*, 10(2), 303–318.
- Sawamoto, N., Honda, M., Hanakawa, T., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2002). Cognitive slowing in Parkinson's disease: A behavioral evaluation independent of motor slowing. *The Journal of Neuroscience*, 22(12), 5198–5203. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-12-05198.2002>
- Sheridan, M. R., Flowers, K. A., & Hurrell, J. (1987). Programming and execution of movement in Parkinson's disease. *Brain J Neurol*, 110(Pt 5), 1247–1271. <https://doi.org/10.1093/brain/110.5.1247>
- Shiple, B. A., Deary, I. J., Tan, J., Christie, G., & Starr, J. M. (2002). Efficiency of temporal order discrimination as an indicator of bradyphrenia in Parkinson's disease: The inspection time loop task. *Neuropsychologia*, 40(8), 1488–1493. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00195-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00195-6)
- Smith, M. C., Goldman, W. P., Janer, K. W., Baty, J. D., & Morris, J. C. (1998). Cognitive speed in nondemented Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(6), 584–592. <https://doi.org/10.1017/S1355617798466074>
- Stelmach, G. E., Worringham, C. J., & Strand, E. A. (1986). Movement preparation in Parkinson's disease. The use of advance information. *Brain Journal of Neurology*, 109(Pt 6), 1179–1194. <https://doi.org/10.1093/brain/109.6.1179>
- Strauss P. of PE, Strauss E., Sherman N. {and} AAPD of P {and} CNEMS, Sherman EMS, Spreen O.. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. Oxford University Press; 2006.
- Szewczyk-Krolkowski, K., Menke, R. A. L., Rolinski, M., Duff, E., Salimi-Khorshidi, G., Filippini, N., Zamboni, G., Hu, M. T. M., & Mackay, C. E. (2014). Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls. *Neurology*, 83(3), 208–214. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000592>
- Thevathasan, W., & Moro, E. (2019). What is the therapeutic mechanism of pedunculopontine nucleus stimulation in Parkinson's disease? *Neurobiology of Diseases*, 128, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.014>
- Toga A. W.. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*; 2015. Accessed October 10, 2019. <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1974043>
- Verleger, R., Hagenah, J., Weiß, M. et al (2010). Responsiveness to distracting stimuli, though increased in Parkinson's disease, is decreased in asymptomatic PINK1 and Parkin mutation carriers. *Neuropsychologia*, 48(2), 467–476. <https://doi.org/10.1016/j.neuro-psychologia.2009.10.004>
- Vlagma, T. T., Koerts, J., Tucha, O. et al (2016). Mental slowness in patients with Parkinson's disease: Associations with cognitive functions? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 38(8), 844–852. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1167840>
- Wang, Q., Meng, L., Pang, J., Zhu, X., & Ming, D. (2020). Characterization of EEG data revealing relationships with cognitive and motor symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 587396. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.587396>
- Yang, X. Q., Lauzon, B., Seergobin, K. N., & MacDonald, P. A. (2018). Dopaminergic therapy increases go timeouts in the go/no-go task in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00642>
- Yang, X. Q., Lauzon, B., Seergobin, K. N., & MacDonald, P. A. (2018). Dopaminergic therapy increases go timeouts in the Go/No-go task in patients with Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00642>

How to cite this article: Arroyo A, Perriñez JA, Ríos-Lago M, et al. Components determining the slowness of information processing in parkinson's disease. *Brain Behav.* 2021;11:e02031. <https://doi.org/10.1002/brb3.2031>

APPENDIX A

Comparison between patients with PD and healthy controls

	Linearity		Homoscedasticity		Hom Reg
	Controls r (sig)	PD r (sig)	Levene DV Sig	Levene Cov Sig	Sig
SRT cov FT	250 (071)	151(304)	288	001	308
SRT-SART cov SRT	555 (000)	586 (000)	059	288	438
CRT cov SRT	,526 (,000)	702 (000)	622	288	466
No-Target-High Int. cov No-Target-Low Int.*	840 (000)	852 (000)	006	028	0.295
No-Target-Low Int. cov Target-Low Int.*	855 (000)	899 (000)	028	001	173

Abbreviations: Conditions of the CRT-Search task. Hom Reg: homogeneity of regression; CRT: Choice Reaction Time; FT: Finger tapping, SRT: Simple Reaction Time; Int: Interference; SRT-SART: Simple Reaction Time–Sustained Attention to Response Task.

Computerized Simple Reaction Time and Balance in Nondemented Parkinson's Patients

Aida Arroyo-Ferrer^a Jorge Andreo^a José A. Periañez^b Marcos Ríos-Lago^{c, d}
Genny Lubrini^b Jaime Herreros-Rodríguez^e Juan García-Caldentey^f
Juan Pablo Romero^{a, d}

^aFacultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, Spain; ^bDepartment of Experimental Psychology, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ^cBasic Psychology II Department, UNED, Madrid, Spain; ^dBrain Damage Unit, Hospital Beata María Ana, Madrid, Spain; ^eDepartment of Neurology, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain; ^fDepartment of Neurology, Hospital Quirón Palmaplanas, Palma de Mallorca, Spain

Keywords

Parkinson's disease · Balance · Information processing speed · Disease staging

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) patients are known to suffer from subtle cognitive and balance deficits from the early stages although they usually manifest in advanced stages. Postural instability (PI) has been correlated with slower information processing speed. Simple reaction time (SRT) tasks can be used to measure the speed of information processing. The main objective of this study was to examine the usefulness of SRT as a valid predictor of balance in PD, thus providing a simple and complementary assessment method. **Methods:** This cross-sectional study included 52 PD patients without dementia who were evaluated for balance using the pull test (PT) maneuver and Biodex[®] limits of stability (LOS). In addition, a reaction time task was used to measure processing speed. Correlation and linear regression analyses were performed. **Results:** The performance of SRT tasks was correlated with the evaluation of LOS% and PT,

suggesting that the SRT may be a predictor of balance performance. Longer reaction time and poorer postural stability were also associated with disease duration but not with age. **Conclusions:** Poor performance in a simple reaction task can predict altered PI and can complement staging and evaluation in PD patients.

© 2021 S. Karger AG, Basel

Introduction

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder [1]. This disease is characterized by motor symptoms, such as bradykinesia, tremor, and rigidity [2]. Nonmotor symptoms such as cognitive impairment, anosmia, sleep disorders, or depression are also part of the disease but frequently underdiagnosed [3].

The Hoehn and Yahr (HY) scale [4] is widely used to stage the disease according to the laterality of motor symptoms, stability, and motor disability [5]. The evaluation of postural stability is crucial to progress from mild to moderate (HY II to III) stages of the disease [6].

The most widely used method to assess postural stability is the pull test (PT), included in the UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) part III, and it evaluates the patient's ability to recover from a forceful and rapid backward pull from the shoulders [7]. This test depends on the evaluator's interpretation of patient performance [8]. The variability in test execution and interpretation has shown that this is a nonreliable method in predicting future falls in PD [9, 10]. Approximately 60% of PD patients fall once a year and 40% recurrently [11]. These falls may be correlated with the inability to achieve compensatory movements to recover the balance when their center of gravity usually oscillates out of their limits of stability (LOS) area, which is reduced in this disease [12].

On the other hand, although severe cognitive impairment can be seen in advanced stages, subtle cognitive symptoms affect up to 20% of PD patients in the early stages [13] and may even precede motor symptom onset [14]. There are cognitive requirements for maintaining balance, and they may be challenged when attention is diverted or reduced [15]. Executive function [16] and processing speed [17] are some of the cognitive functions correlated with postural stability.

Simple reaction time (SRT) is the time taken between the presentation of a reaction stimulus and the moment at which an intentional response to it is produced [18]; in this regard, the SRT task, despite its simplicity, has been considered a reliable measure of information processing speed [19]. Nevertheless, there is controversy about the influence of motor impairment on the execution of computerized SRT task evaluation as the response depends on the fitness to tap a key with a finger. Motor fitness can be evaluated by the computerized finger tapping (FT) task. This task has been demonstrated to be correlated with the repetitive tapping of the index finger against the thumb tip, one of the motor tasks evaluated in UPDRS [20]. FT is one of the most reliable indicators of bradykinesia, correlated with the dopaminergic stimulation status [21].

PD patients used to exhibit slower performance in SRT tasks as compared to healthy controls [22]. Deficit in the dopamine transporter has been correlated significantly with worse SRT task performance [23] as well as more postural impairments [24]. This is in line with Pantall et al. [25] findings, stating that cognitive function and postural control worsen progressively with the progression of the disease.

However, to our knowledge, there are no studies describing correlations between computerized SRT tasks and postural stability. This information will be relevant for the assessment of PD patients since RT measures are

accessible simple tasks for the patients, which need simple technical equipment, provide measures relatively stable over time, and provide reliable scores not prone to interpretation. Given this, the main objective of this study was to clarify the ability of computerized SRT task performance to predict the assessment of balance with Biodex LOS and PT evaluation in a cohort of nondemented PD patients. Secondly correlations with clinical markers of disease evolution such as the HY scale, years of disease evolution, and L-dopa equivalent daily doses (LEDDs) were explored.

The following hypotheses were formulated. First, it was hypothesized that the performance of the PD patient on the SRT task will be correlated with the PT score. Second, the performance of the patient with PD on the SRT task will correlate with the instrumental assessment of balance using LOS. Finally, the performance of the SRT task will be correlated with the markers of the clinical evolution in PD: LEDD, years of disease, and UPDRS III.

Materials and Methods

Participants

For this cross-sectional case study, a total of 54 PD patients were recruited in the movement disorders clinic at the Beata María Ana Hospital from March 2018 to June 2019. Extreme cases (2 standard deviations above the mean) were eliminated. Exclusion criteria were set for patients who were using advanced therapies for PD (apomorphine pump/duodenal dopamine infusion/deep brain stimulation); structural alterations in previous imaging studies; Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score <25 [26]; poor response to levodopa or suspicion of atypical parkinsonism; any other neurological disease or severe comorbidity; strength, proprioception, vestibular, and severe visual deficiencies; or history of falls due to postural instability. Inclusion criteria for patients with PD were to be over 18 years of age, idiopathic PD diagnosed according to the London brain bank criteria [27], stage <III in the Hoehn-Yahr scale, not having evident motor fluctuations, and clinical stability (not having changed the antiparkinsonian medication in the last 30 days or antidepressive medication in the last 90 days). All patients were in "ON state" at the time of the evaluation to avoid the influence of motor and nonmotor symptom fluctuations on reaction time [28] and to assure a proper motor execution of the task.

Clinical Evaluation

Evaluation of the participants was carried out in a single session lasting 90 min. Clinical and sociodemographic data were collected. UPDRS III evaluations were video recorded and evaluated by 3 different neurologists (one in real-time [J.P.R.] and the other two by video examination [J.H.R. and J.G.C.]). The scores from the 3 clinicians yielded a kappa value of 0.726. The participants performed the computerized tasks (SRT task and FT task) and stability limits, the same day. The order of the tasks was counterbalanced, and LEDD was calculated for each patient.

Table 1. Means (SD) of demographic and clinical data from participants and means (SD) of LOS and RT in milliseconds and percent of correct responses for the RT tasks

	PD
N (male)	52 (37)
Age, years	62.63 (9.18)
Education, years	13.35 (4.12)
Diseased duration, years	5.81 (3.97)
HY	HY I: 14; HY II: 30; HY III: 7
UPDRS III	14.61 (7.32)
PT	PT 0: 30; PT 1: 11; PT 2:10
LEDD	686.72 (432.16)
FT	
RT, ms	215.37 (39.05)
SRT	
RT, ms	360.35 (70.61)
% Correct	96.28 (6.75)
LOS	42.00 (8.70)
LOS-TIME	70.28 (2.03)

PD, Parkinson's disease; HY, Hoehn and Yahr Scale; UPDRS III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III; PT, pull test score in UDPRS III; LEDD, L-dopa equivalent daily dose; FT, finger tapping task; RT, reaction time in milliseconds; SRT, simple reaction time task; % correct, percentage of correct responses; LOS, limits of stability; LOS-TIME, time in seconds to perform the LOS test.

Computerized Tasks

Participants were examined with 2 computerized tasks as described below. The tasks were performed using a 15-inch monitor, controlled by using Presentation[®] software (<http://www.neurobs.com>). The order of presentation of the task was counterbalanced among the participants. The average RTs in each of the tasks and the percentage of correct answers were measured (Table 1).

Finger Tapping

The FT task has been used as a measure of motor function [29]. This task is very sensitive to slowing down responses [30]. In studies with PD patients, it has been used as a measure of motor speed [31]. In this task, following the Strauss application norms [30], the participants were instructed to press the spacebar on the keyboard as fast as possible and repeatedly with the index finger. Five 10-s attempts were performed with the dominant hand. Five 10-s trials were performed with the dominant hand. The dependent variable was the average time of the 5 trials, being the score in each trial calculated as the mean of response times recorded between 2 consecutive taps.

Simple Reaction Time

It is inspired by the SRT task of the Computerized Information Processing Testing battery [32]. This task was used as a measure of speed of information processing or the time taken between the presentation of a reaction stimulus, the completion of cognitive processes, and the execution of a motor output [33]. In PD, it has

Table 2. Correlations between balance and reaction times

	LOS	LOS-TIME	FT	SRT	PT
m					
r	1	-0.667	-0.098	-0.324	-0.396
p		<0.001*	0.489	0.019*	0.004*
LOS-TIME					
r		1	0.093	0.114	0.398
p			0.510	0.422	0.014*
FT					
r			1	0.141	0.222
p				0.309	0.120
SRT					
r				1	0.620
p					<0.001*
PT					
r					1
p					

LOS, limits of stability; LOS-TIME, time to perform the LOS test; FT, finger tapping task; SRT, simple reaction time task; PT, pull test score in UDPRS III; r, Pearson correlation coefficient; p, significance. * p value significant.

also been previously used as a measure of speed of information processing [34]. Participants were instructed to press the left mouse button as fast as possible when the "+" stimulus appeared in the center of the screen. The order of appearance was constant for all participants, the stimulus remained on the screen for 1 s, there was no presence of distractors, and the size of the stimulus was always 2 × 2 cm. The task consisted of 50 trials lasting 2–3 min.

Limits of Stability Evaluation

Biodex Balance System[®] "static limits of stability" (LOS) protocol was used. This device provides a high-resolution and adjustable touch-screen LCD display with visual and audio augmented biofeedback [35].

Before the test, the system adjusts feet setting on the platform according to the patient's height. The body movements to shift the gravity center (weight) move the cursor from a central visual target to a blinking target that shuffles in 8 directions. Target placement was preset by the manufacturer at 50% of the expected LOS, based on the height of each volunteer. The participants were instructed to reach each target and back to the center as quick and with less deviation as possible. The test was completed 3 times by each participant. The first 2 attempts were training, and during the third trial, the scores of the dependent variables were obtained. The 2 test-dependent measures were the time in seconds taken by the participant to finish the test (LOS-TIME) and the percentage of the expected LOS reached by the patient (LOS%). Lower LOS% scores and increased LOS-TIME meant poorer stability [36].

Statistical Analysis

Pearson correlations were performed when the 2 variables were quantitative, and Spearman's correlation was performed when the qualitative variables PT and HY scale were involved. Multiple lin-

Table 3. Correlations between clinical evolution variables, balance, and reaction times

	Age		LEDD		UPDRS III		HY		Disease duration in years	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r_s</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
LOS	-0.162	0.251	-0.358	0.017*	0.071	0.623	-0.348	0.012*	-0.411	0.002*
LOS-T	0.029	0.103	0.231	0.131	-0.023	0.243	0.316	0.024*	0.278	0.046
FT	0.069	0.625	-0.066	0.669	0.360	0.009*	0.088	0.541	0.227	0.105
SRT	0.189	0.179	0.270	0.076	0.364	0.009*	0.298	0.034	0.323	0.019*
PT	<i>r_s</i> 0.223	0.109	<i>r_s</i> 0.343	0.022*	<i>r_s</i> 0.424	0.002*	0.541	<0.001*	<i>r_s</i> 0.244	0.014*

LOS, limits of stability; SRT, simple reaction time task; LOS-T, time to perform the LOS test; FT, finger tapping; UPDRS III, Part III of the Unified Parkinson Disease Rating Scale; PT, pull test score in UDPRS III; LEDD, L-dopa equivalent daily dose; HY, Hoehn and Yahr Scale; *r*, Pearson correlation coefficient; *r_s*, Spearman correlation coefficient; *p*, signification. * *p* value significant.

ear regression analysis was performed with the successive steps method with the LOS% variable as the dependent variable. The predictor variables added to the analysis were disease duration in years, age, levodopa dose, UPDRS III, FT task, and SRT task. All analyses were performed using SPSS v 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) with a level of significance $p < 0.05$.

Results

The demographic and clinical characteristics of all the participants are shown in Table 1. The final study sample was 52 patients, and 2 patients were discarded due to their extreme scores on the SRT task.

Correlations between Balance and Reaction Times

As it is shown in Table 2, LOS% was correlated with LOS-TIME and SRT task. There was no correlation between LOS% and FT task, LOS-TIME with FT task and SRT task, and SRT task with FT task.

Correlations between Clinical Evolution Variables, Balance, and Reaction Times

Most of the correlations shown in Table 3 were moderate (r 0.3–0.7). The SRT task was correlated with UPDRS III and disease duration and weakly correlated with the HY scale. The FT task was moderately correlated only with UPDRS III.

LOS% was correlated negatively with PT, HY scale, and disease duration in years. The only variable correlated with LEDD was LOS%.

LOS-TIME was correlated with the HY scale and weakly with disease duration in years. Age did not correlate with any clinical variable (Table 3).

Linear Regression Analysis

Regression analysis for the variable LOS% indicates that the SRT task can predict the variance with an adjusted R^2 of 0.201 and a significance level of 0.002, and together with the variable disease duration in years, it can predict 26.1% of the variance of LOS% (Table 4). The successive steps method did not include more predictor variables in the model.

Discussion

The main objective of this study was to explore the usefulness of reaction times as a simple and complementary assessment method to predict balance in PD patients. In this regard, the evaluation of postural stability is crucial to progress from mild to moderate (HY II to III) stages of the disease [4]. To do so, the relationship between balance measures and RTs from both FT and SRT tasks was explored.

The results revealed that the stability evaluation of LOS% and PT was significantly correlated with the performance of the SRT task in patients with PD. Previous studies indicated that PD patients were slower than healthy controls in the SRT task, even eliminating the motor component, that is, the perceptual and alert component seems to be affected in PD patients [37]. The slowness in perceptual processing may be related to postural stability because PD patients have an altered perception of their verticality, and postural control requires rapid changes in the perception of the environment [38, 39].

None of these correlations in our study were seen with the FT task, suggesting that motor fitness was not modu-

Table 4. Values of the linear regression for the prediction of LOS% from the SRT task and the duration of the disease in years

Model	Variable	B	β	R	R ²	Adjusted R ²	p
1	SRT	-0.107	-0.448	0.448	0.201	0.181	0.002*
2	SRT	-0.080	-0.334	0.554	0.296	0.261	0.001*
	Disease duration in years	-1.274	-0.329				

Dependence variable: LOS%. LOS, limits of stability; SRT, simple reaction time; B, beta; β , typified beta coefficient; p, signification. * p value significant.

lating cognitive task performance in the present study. As expected, the FT task was only correlated with the total UPDRS III score. Interestingly, the total UPDRS III score was also correlated with SRT task performance that might reflect an association between and more general information processing speed factor and global motor performance. Further studies should explore this point.

Longer disease duration and higher HY staging were correlated with slower performance in the SRT task but also with worst LOS%, LOS-TIME, and PT. LOS% had also a significant negative correlation with the LEDD [40], and this is in line with the known relation of progression of the disease with the worst balance and information processing speed.

The relationship found between the SRT task and all the clinical evolution variables being included indicates that it may be a good marker of disease progression, and this finding is in line with previous reports that suggest that slowness of information processing may be found from initial stages [37]. Interestingly, neither SRT task nor LOS% were correlated with age in PD patients. Although worse balance and the SRT task are expected in older patients, in PD patients, this relationship seems to be influenced mainly by the disease.

Balance is to date a crucial clinical feature used to stage PD patients according to the HY scale and is currently evaluated using the PT. In the present study, PT correlated negatively with LOS% as expected [12]. Nevertheless, objective balance evaluation may be considered in early-stage patients as several studies show balance impairment before alterations in PT become evident [41].

The SRT task, together with the time of disease development, can predict postural stability. This relationship, although moderate, may confirm that slow information processing can be a reliable predictor of balance performance [42].

This study was not without limitations. We did not include PD patients in HY stages >3 because we did not want motor fluctuations or dyskinesias to interfere with balance evaluation or FT task performance. Although this allowed us to have a more homogeneous sample, it may have limited our capacity to explore if the evidenced correlations are still valid in advanced stages of the disease or in absence of dopaminergic stimulation (off state). It should be noted that “processing speed” itself may be influenced by several neural subprocesses that are not differentiated in our work such as central pathway conduction and premotor activation. The differentiation of these subprocesses may constitute future research lines.

Although the evidence found has a solid justification, the correlations are just moderated, and this may be due to the limited number of included participants. In concordance with previous results stating that balance posturographic measures may be related to attention performance [42], a more complex battery of reaction time tasks and a complete neuropsychological assessment of frontal lobe-related functions would be desirable to elucidate if there is a particular component of information processing justifying the evidenced slowness in the SRT task observed in the present study.

Conclusions

These results must be interpreted as preliminary requiring further research. However, they raise the clear possibility that the SRT task could be an accessible computer-based instrument that may be as valid as balance evaluation to stage the disease. The computerized reaction time task may have a great impact on the management, classification, and falls prevention in PD patients. Further research is required to validate its impact. The correlation of balance impairments with SRT task perfor-

mance must lead clinicians to assess balance and information processing speed in parallel from the first stages of the disease.

Acknowledgments

The authors would like to thank Pedro Serrano for his assistance with the balance Biodex assessment and Francisco Sánchez Cuesta for his assistance with data curation.

Statement of Ethics

The project was approved by the institution's bioethics committee (Hospital de Fuenlabrada, Version 1 Code 16/37 in July 2016). All participants were informed of the details of the evaluation and signed their consent to participate in this study, by following the Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- 1 Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007 Jan;68(5):384–6.
- 2 DeMaagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management: part 4: treatment of motor complications. *P T*. 2015 Aug;40(8):747–73.
- 3 Rana AQ, Ahmed US, Chaudry ZM, Vasan S. Parkinson's disease: a review of non-motor symptoms. *Expert Rev Neurother*. 2015 May;15(5):549–62.
- 4 Bhidayasiri R, Tarsy D. Parkinson's disease: Hoehn and Yahr Scale. In: Bhidayasiri R, Tarsy D, editors. *Movement disorders: a video atlas: a video atlas*. Totowa, NJ: Humana Press; 2012. p. 4–5.
- 5 Scanlon BK, Katzen HL, Levin BE, Singer C, Papapetropoulos S. A formula for the conversion of UPDRS-III scores to Hoehn and Yahr stage. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14(4):379–80.
- 6 Kataoka H, Tanaka N, Eng M, Saeki K, Kiriya T, Eura N, et al. Risk of falling in Parkinson's disease at the Hoehn-Yahr stage III. *Eur Neurol*. 2011;66(5):298–304.
- 7 Hunt AL, Sethi KD. The pull test: a history. *Mov Disord*. 2006;21(7):894–9.
- 8 Munhoz RP, Li JY, Kurtinez M, Piboolnurak P, Constantino A, Fahn S, et al. Evaluation of the pull test technique in assessing postural instability in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Jan;62(1):125–7.
- 9 Nonnekes J, Goselink R, Weerdesteijn V, Bloem BR. The retropulsion test: a good evaluation of postural instability in Parkinson's disease? *J Park Dis*. 2015;5(1):43–7.
- 10 Munhoz RP, Teive HA. Pull test performance and correlation with falls risk in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Aug;72(8):587–91.
- 11 Canning CG, Sherrington C, Lord SR, Close JC, Heritier S, Heller GZ, et al. Exercise for falls prevention in Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2015 Jan;84(3):304–12.
- 12 Doná F, Aquino CC, Gazzola JM, Borges V, Silva SMCA, Ganança FF, et al. Changes in postural control in patients with Parkinson's disease: a posturographic study. *Physiotherapy*. 2016 Sep;102(3):272–9.
- 13 Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, Williams-Gray CH, et al. Cognitive decline and quality of life in incident Parkinson's disease: the role of attention. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jun;27:47–53.
- 14 Rodríguez-Violante M, Zerón-Martínez R, Cervantes-Arriaga A, Corona T. Who can diagnose Parkinson's disease first? Role of pre-motor symptoms. *Arch Med Res*. 2017 Apr;48(3):221–7.
- 15 Chen T, Fan Y, Zhuang X, Feng D, Chen Y, Chan P, et al. Postural sway in patients with early Parkinson's disease performing cognitive tasks while standing. *Neurol Res*. 2018 Jun;40(6):491–8.
- 16 Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff JM. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state. *Exp Brain Res*. 2011 May;210(3–4):529–38.
- 17 Pal G, O'Keefe J, Robertson-Dick E, Bernard B, Anderson S, Hall D. Global cognitive function and processing speed are associated with gait and balance dysfunction in Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*. 2016 28;13(1):94.
- 18 Jensen AR. *Clocking the mind: mental chronometry and individual differences*. Elsevier; 2006.
- 19 Woods DL, Wyma JM, Yund EW, Herron TJ, Reed B. Factors influencing the latency of simple reaction time. *Front Hum Neurosci*. 2015 Mar;9:131.
- 20 Taylor Tavares AL, Jefferis GS, Koop M, Hill BC, Hastie T, Heit G, et al. Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2005 Oct;20(10):1286–98.
- 21 Picillo M, Vincos GB, Kern DS, Fox SH, Lang AE, Fasano A. Learning more from finger tapping in Parkinson's disease: up and down from Dyskinesia to Bradykinesia. *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Oct;3(2):184–7.

Funding Sources

This research was funded by the Ministry of Economy and Competitiveness (Grant DPI2015-68664-C4-3-R [MINECO/FED-ER]), NeuroMOD therapy development and evaluation of motor and cognitive impact for Parkinson's disease rehabilitation) and Asociación Madrileña de Neurología Research Scholarship 2019.

Author Contributions

Conceptualization: A.A.F. and J.R.; methodology: A.A.F. and J.R.; software: M.R., J.P., and G.L.; formal analysis: A.A.F., J.A., J.R., J.H.R., and J.G.C.; investigation: A.A.F. and J.R.; resources: J.R.; data curation: A.A.F., J.A., J.R., J.H.R., and J.G.C.; writing – original draft preparation: J.A., A.A.F., and J.R.; writing – review and editing: A.A.F., M.R., J.P., G.L., and J.R.; visualization: J.R.; supervision: J.R.; project administration: J.R.; funding acquisition: J.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.






Availability of Data and Material

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

- 22 Bloxham CA, Dick DJ, Moore M. Reaction times and attention in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Sep; 50(9):1178–83.
- 23 van Dyck CH, Avery RA, MacAvoy MG, Marek KL, Quinlan DM, Baldwin RM, et al. Striatal dopamine transporters correlate with simple reaction time in elderly subjects. *Neurobiol Aging*. 2008 Aug;29(8):1237–46.
- 24 Corrêa PS, Pagnussat AS, Cabeleira MEP, Schifino GP, Rieder CRM, da Silva Junior N, et al. Is the dopaminergic loss associated with gait and postural impairments in subjects with Parkinson's disease at different motor stages? *Eur J Neurosci*. 2019;50(12):3889–95.
- 25 Pantall A, Suresparan P, Kapa L, Morris R, Yarnall A, Del Din S, et al. Postural dynamics are associated with cognitive decline in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2018;9:1044.
- 26 Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, Have TT, Colcher A, Horn SS, et al. Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease with "normal" global cognition according to mini-mental state examination score. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb;57(2):304–8.
- 27 Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181–4.
- 28 Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*. 2002 Aug;59(3):408–13.
- 29 Reitan RM, Wolfson D. Relationships between specific and general tests of cerebral functioning. *Clin Neuropsychol*. 1996 Jan; 10(1):37–42.
- 30 Strauss E, Sherman EMS, Spreen O, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press; 2006.
- 31 Bronte Stewart HM, Ding L, Alexander C, Zhou Y, Moore GP. Quantitative digitography (QDG): a sensitive measure of digital motor control in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2000;15(1):36–47.
- 32 Reicker LI, Tombaugh TN, Walker L, Freedman MS. Reaction time: an alternative method for assessing the effects of multiple sclerosis on information processing speed. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007 Jun;22(5):655–64.
- 33 Costa SL, Genova HM, DeLuca J, Chiaravalloti ND. Information processing speed in multiple sclerosis: past, present, and future. *Mult Scler*. 2017 May;23(6):772–89.
- 34 Jahanshahi M, Brown RG, Marsden CD. Simple and choice reaction time and the use of advance information for motor preparation in Parkinson's disease. *Brain*. 1992;115 (Pt 2):539–64.
- 35 Thompson N, Wilcox D, Jackson K. *A clinical guideline for the treatment of patients with Parkinson's Disease using Biomed Technology [Internet]*. Biodex; 2016 [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www.biodex.com/physical-medicine/products/treadmills/gait-trainer-3/clinical-guidelines-0>.
- 36 Pickerill ML, Harter RA. Validity and reliability of limits-of-stability testing: a comparison of 2 postural stability evaluation devices. *J Athl Train*. 2011 Dec;46(6):600–6.
- 37 Arroyo A, Perriñez JA, Ríos-Lago M, Lubrini G, Andreo J, Benito-León J, et al. Components determining the slowness of information processing in parkinson's disease. *Brain Behav*. 2021;11(3):e02031.
- 38 Schindlbeck KA, Naumann W, Maier A, Ehlen F, Marzinzik F, Klostermann F. Disturbance of verticality perception and postural dysfunction in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(2):212–7.
- 39 Jazaeri SZ, Azad A, Mehdizadeh H, Habibi SA, Mandehgary Najafabadi M, Saberi ZS, et al. The effects of anxiety and external attentional focus on postural control in patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018 Feb; 13(2):e0192168.
- 40 Mancini M, Rocchi L, Horak FB, Chiari L. Effects of Parkinson's disease and levodopa on functional limits of stability. *Clin Biomech*. 2008 May;23(4):450–8.
- 41 Ganesan M, Pal PK, Gupta A, Sathyaprabha TN. Dynamic posturography in evaluation of balance in patients of Parkinson's disease with normal pull test: concept of a diagonal pull test. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Nov; 16(9):595–9.
- 42 Souza CO, Voos MC, Barbosa AF, Chen J, Francato DCV, Milosevic M, et al. Relationship between posturography, clinical balance and executive function in Parkinson's Disease. *J Mot Behav*. 2018 Apr;51(2):212–21.

Study Protocol

Validation of Cognitive Rehabilitation as a Balance Rehabilitation Strategy in Patients with Parkinson's Disease: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial

Aida Arroyo-Ferrer ¹, Francisco José Sánchez-Cuesta ¹, Yeray González-Zamorano ^{1,2},
María Dolores del Castillo ³, Carolina Sastre-Barrios ⁴, Marcos Ríos-Lago ^{5,6} and Juan Pablo Romero ^{1,6,*}

¹ Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, 28223 Madrid, Spain; aida.arroyo@ufv.es (A.A.-F.); fjose.sanchez@ufv.es (F.J.S.-C.); y.gonzalez@alumnos.urjc.es (Y.G.-Z.)

² Escuela Internacional de Doctorado, Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, 28933 Madrid, Spain

³ Neural and Cognitive Engineering Group, Centre for Automation and Robotics, Spanish National Research Council—Arganda del Rey, 28500 Madrid, Spain; md.delcastillo@csic.es

⁴ Neuronup SL, 26006 Logroño, Spain; carolina@neuronup.com

⁵ Basic Psychology II Department, UNED, 28040 Madrid, Spain; mrios@psi.uned.es

⁶ Brain Damage Unit, Hospital Beata María Ana, 28007 Madrid, Spain

* Correspondence: p.romero.prof@ufv.es; Tel.: +34-917091400



Citation: Arroyo-Ferrer, A.; Sánchez-Cuesta, F.J.; González-Zamorano, Y.; del Castillo, M.D.; Sastre-Barrios, C.; Ríos-Lago, M.; Romero, J.P. Validation of Cognitive Rehabilitation as a Balance Rehabilitation Strategy in Patients with Parkinson's Disease: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Medicina* **2021**, *57*, 314. <https://doi.org/10.3390/medicina57040314>

Academic Editor: Luca Nicola Ferraro

Received: 1 February 2021

Accepted: 23 March 2021

Published: 26 March 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Abstract: *Background:* Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. This disease is characterized by motor symptoms, such as bradykinesia, tremor, and rigidity. Although balance impairment is characteristic of advanced stages, it can be present with less intensity since the beginning of the disease. Approximately 60% of PD patients fall once a year and 40% recurrently. On the other hand, cognitive symptoms affect up to 20% of patients with PD in early stages and can even precede the onset of motor symptoms. There are cognitive requirements for balance and can be challenged when attention is diverted or reduced, linking a worse balance and a higher probability of falls with a slower cognitive processing speed and attentional problems. Cognitive rehabilitation of attention and processing speed can lead to an improvement in postural stability in patients with Parkinson's. *Methods:* We present a parallel and controlled randomized clinical trial (RCT) to assess the impact on balance of a protocol based on cognitive rehabilitation focused on sustained attention through the NeuronUP platform (Neuronup SI, La Rioja, Spain) in patients with PD. For 4 weeks, patients in the experimental group will receive cognitive therapy three days a week while the control group will not receive any therapy. The protocol has been registered at trials.gov NCT04730466. *Conclusions:* Cognitive therapy efficacy on balance improvement may open the possibility of new rehabilitation strategies for prevention of falls in PD, reducing morbidity, and saving costs to the health care system.

Keywords: Parkinson's disease; balance; information processing speed; attention; cognitive rehabilitation



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. This disease is characterized by motor symptoms, such as bradykinesia, tremor, and rigidity. Non-motor symptoms such as cognitive impairment, anosmia, sleep disorders, or depression are also part of the disease, and although their prevalence is very high, they are often underdiagnosed [1,2].

One of the cognitive characteristics in PD is the slowness in the processing of information, which includes deficits in processing speed and attention, cognitive inflexibility, and forgetfulness [3]. These symptoms may appear from the initial stages of the disease [4].

Approximately 60% of PD patients fall once a year and 40% do so regularly [5]. These falls may be correlated with the inability to achieve compensatory movements to regain balance when their center of gravity generally oscillates outside their limits of stability (LOS), which is reduced in this disease [6]. Some authors point out that reaction times and processing speed [7] may be a marker of postural instability since a reduced speed is associated with difficulty in making turns [8]. This is in line with Pantall's findings, indicating that cognitive function and postural control progressively worsen with disease progression [9].

The relationship between cognitive impairment and postural instability in PD patients may be specific for tasks that assess the dorsolateral prefrontal cortex and its frontal-subcortical connections [10]. The main cognitive functions whose affectation would influence a worse balance and gait performance would be attention and executive functions [7,11–13]. Varalta et al. [12] specified that balance is related to executive functions and attention, while functional mobility is related to cognitive impairment, verbal fluency, and attentional capacity.

Some authors point out that within the executive functions the component with the greatest weight in this relationship would be the inhibitory control [13]. Dual-task performance has also been established as a good indicator of falls in patients with early-stage PD and no previous history of falls [14]. The studies that carried out a one and a half years follow-up of the participants concluded that the deterioration of executive functions acts as a predictor of future falls in patients with PD [7,9,15,16].

Cognitive rehabilitation through neurorehabilitation platforms and neuropsychological rehabilitation in patients with Parkinson's disease has shown to be effective in improving processing speed, attention, and executive functions [17–20].

Although the relationship between cognitive deficits and postural stability seems to be demonstrated [21] we have not found studies that, through cognitive rehabilitation, seek a stability improvement.

The main aim of this study is to conduct a parallel and controlled randomized clinical trial to validate a rehabilitation protocol for sustained attention and information processing speed in patients with Parkinson's disease, targeting changes in 1. instrumental and clinical evaluation of postural stability and 2. wide neuropsychological and neurophysiological evaluation. Our main hypothesis is that the group that receives cognitive rehabilitation will improve their postural stability compared to the group that does not undergo any therapy. If this hypothesis is confirmed it will open the possibility of new rehabilitation strategies for prevention of falls in PD, reducing morbidity, and saving costs to the health care system.

2. Materials and Methods

Mat the Standard Protocol Items: Recommended Items for Interventional Trials (SPIRIT) 2013 checklist has been used to assure the quality of the protocol [22].

2.1. Study Design and Participants

The participants will be recruited in PD outpatient's clinic of the Beata María Ana Hospital of Madrid and referred from other collaborators centers and hospitals or self-referrals that know the research project due to the dissemination through social networks. The subjects included will be assessed by a neurologist expert in movement disorders (J.P.R.) (Figure 1). All patients will be idiopathic PD patients diagnosed according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria. The inclusion and exclusion criteria are shown in Table 1. During the protocol, changes in dopaminergic medication will be prohibited and, if necessary, will lead to the exclusion of the patient. The total daily dose of dopaminergic drugs will be recorded and controlled in the final analysis of the results.

To control the Wearing-off effect, a specific questionnaire will be applied both at the beginning and at the end of the study [23].

Table 1. Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Idiopathic Parkinson’s disease (diagnosed according to the UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank criteria). Older than 18. Stage < III Hoehn–Yahr with no obvious motor fluctuations.	Visual-perceptual difficulties. Peripheral sensory disturbances due to polyneuropathy. Cerebellar alterations. Impossibility to operate a computer due to motor impairment Severe cognitive impairment (MoCA < 24). Moderate or severe active depression (BDI > 14). Dependence (mRS > 3). Dopaminergic medication changes in the last 30 days. Structural changes MRI Severe comorbidity (cancer, severe COPD, etc.). Atypical data for idiopathic PD.

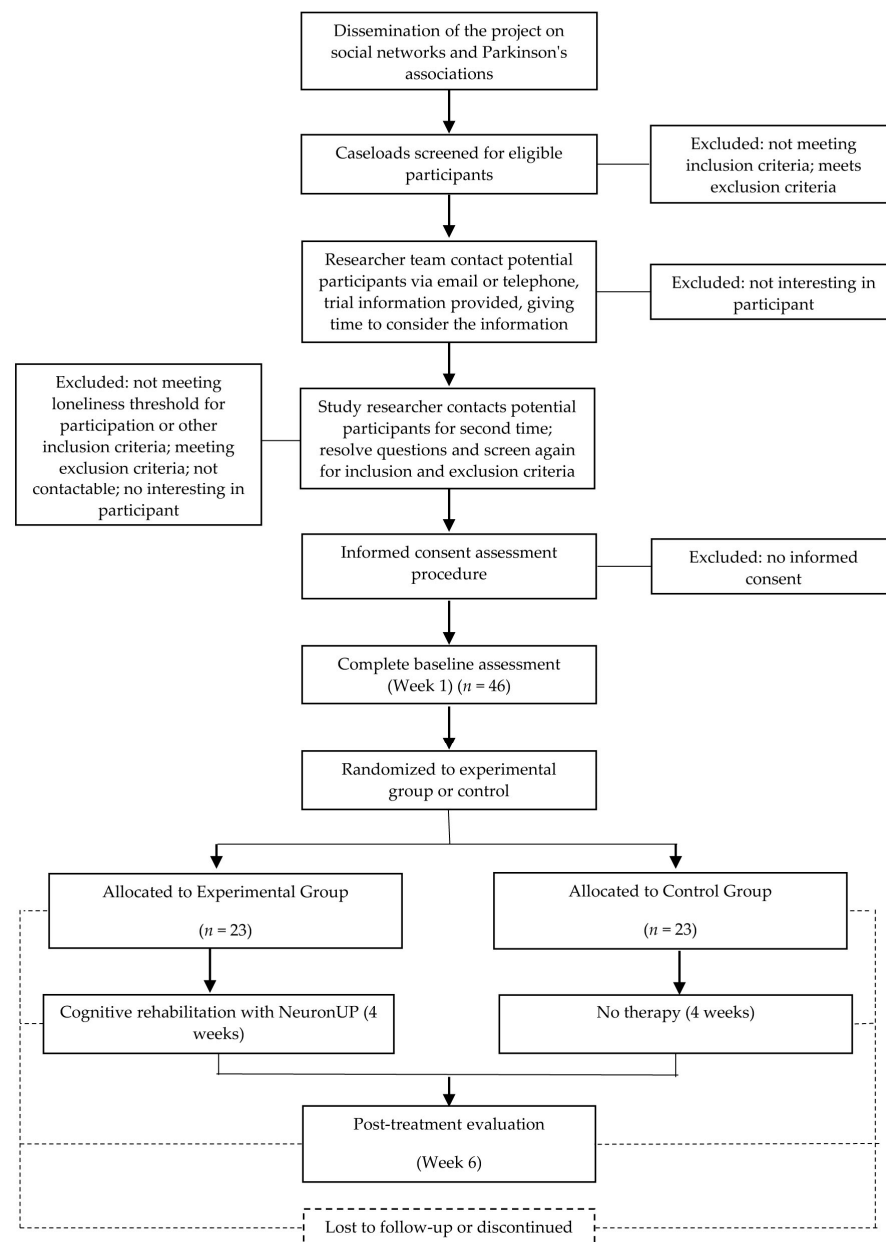


Figure 1. Standard Protocol Items: Recommended Items for Interventional Trials (SPIRIT) study flow chart.

The data will be anonymized and will be recorded separately, being safeguarded in accordance with current European data protection laws. All data will be recorded and verified twice in a database designed for the study.

The study design will be a parallel, randomized and controlled experimental study. The patients included in the sample will be divided into two groups: Cognitive rehabilitation (experimental) and no therapy (control). The distribution will be random, but it will be ensured that there is an equitable number of subjects in each of the stages of the disease, being matched by their score in HY. The randomization of the sample will be done through the website: <http://www.randomization.com/> (accessed on 12 February 2020). The duration of the study will be 18 months.

The sample will be composed of 46 patients randomly distributed in a 1:1 ratio (Figure 1). To calculate the sample size, we used the GRANMO calculator. Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a one-sided contrast, 23 subjects are required to detect a difference equal to 12 points in the Biodex objective stability limits test assessment (Biodex, Version 1.08, Biodex, Inc., Shirley, NY, USA). The standard deviation in the stability limits test obtained in our sample from the NeuroMOD project was 16.16. Considering a 15% loss, it will be necessary to reach a sample of 26 patients in each group.

2.2. Intervention Protocol

The intervention sessions will be held at the patient’s home. If this is not possible, they will be carried out in the research laboratory of the Beata María Ana Hospital or in the Parkinson’s patients association or current attending hospital of the patient.

Depending on the assignment to each of the experimental groups, the patients will undergo neurorehabilitation of cognitive functions or will not receive any therapy.

Due to the characteristics of the study, all participants will know the experimental group to which they belong. The researcher evaluating the preintervention and postintervention balance is blinded to the experimental group.

Control Group: The control group will not receive any therapy. They will be simply evaluated at the same time as the experimental group.

Experimental Group: In the experimental group, patients will receive a 12-session neuropsychological rehabilitation protocol that will be carried out over four weeks (3 weekly sessions). The protocol and the number of sessions has been designed by neuropsychologists following the Díez-Cirarda et al. recommendations [24] (Figures 1 and 2).

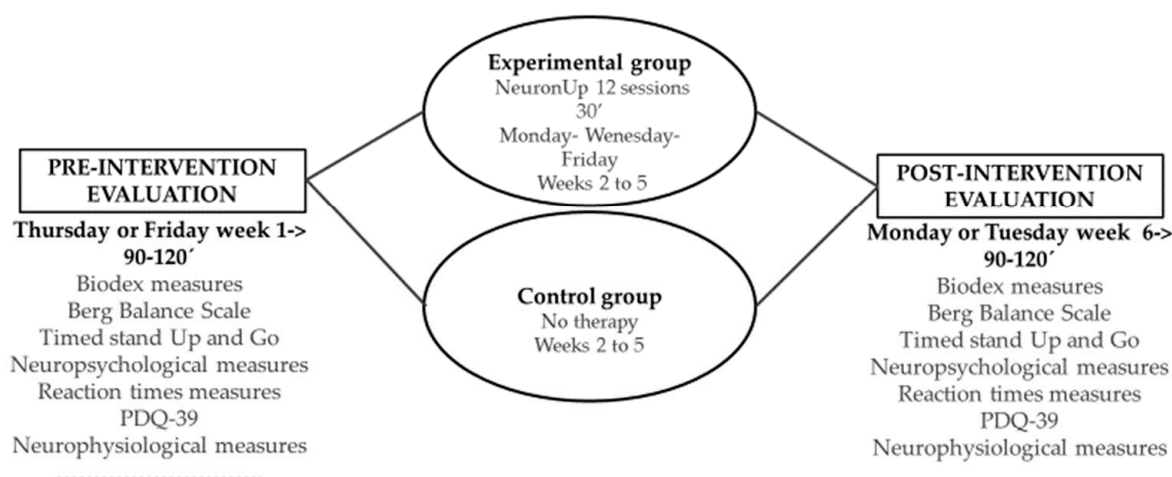


Figure 2. Schematic representation of the study experimental procedures.

Each session will consist of a series of cognitive stimulation tasks aimed at improving attention, perception, and processing speed. These tasks will be applied through the NeuronUp (Neuronup SI, La Rioja, Spain) cognitive neurorehabilitation platform to achieve maximum homogeneity and objectivity in their application. The protocol is pre-

programmed in the application and is identical for all patients. Performing tasks through the platform allows one to objectively record the performance of each patient in all tasks to ensure adherence and efficacy. Before the first session, a training session will be carried out under the supervision of a researcher. All doubts that may arise will be resolved.

The NeuronUp (Neuronup SI, La Rioja, Spain) cognitive neurorehabilitation platform has a home activities module. In this case, the tasks and the days of their completion will be assigned, and the patient has to access the platform in a computer connected to internet to perform the intervention. The program has a direct researcher–patient feedback tool, in which the intervention and evolution of the patient can be followed in real time, being able to adjust the contents in the same way as in person. The researcher will be in direct contact with the patient and will remind the patient of the day and time at which he should carry out the session and will check at the end of the session that it has been carried out successfully.

During the intervention, the subjects will be seated in a relaxed position in front of the computer. No adverse effects are expected, in case of occurrence, mild adverse effects due to the use of the computer such as dizziness, mental fatigue, headaches, or other will be evaluated after each session if they persist, they will be notified to a licensed physician who can decide the management of the patient.

2.3. Outcomes Measurement

All detailed measures will be evaluated in the two groups before and after the intervention. To ensure that all patients are in the “ON” state, the evaluation and intervention will take place one hour after taking the dopaminergic medication and UPDRS III [25] will be recorded before the measurements.

The evaluation prior to the intervention will be carried out in a single session on the Thursday or Friday before the start of the intervention and the subsequent one, on Monday or Tuesday after the end of the intervention. Necessary breaks can be taken to avoid patient fatigue (Figure 2).

2.3.1. Main Outcomes

Instrumental Stability Evaluation

Objective metrics using the Biodex Biosway portable balance system [26] (Biodex, Version 1.08, Biodex, Inc., Shirley, NY, USA) that allows one to determine the following determinations:

1. Stability limits test: This test is a good indicator of dynamic stability control with a normalized balance of improvement [27]. The patient shifts its weight over a platform to control the cursor displacement in order to reach targets in a screen. The position of the objectives has been pre-established by the manufacturer at 50% of the stability limits according to the height of each volunteer. The test dependent variables provided by the machine are the time (seconds) it takes for the subject to complete the test and the directional control value, which is the proportion of the distance travelled by the cursor from the center to each target (based on that 100% is a straight line from the center to the intended target). This means that the greater the distance travelled by the subject, the worse their stability.

2. Fall risk test: The test protocol is incorporated in this system and normative data is used to assess the risk of falls for the subjects.

Clinical Stability Evaluation

Berg Balance scale

The Berg balance scale (BBS) is designed to measure changes in functional standing balance over time. This scale measures the balance skills observed during tasks that involve sitting, standing, and changing positions. Total scores are indicative of general balance skills [28].

Timed stand up and go test

The timed “Up and Go” test [29] is a common mobility measure in rehabilitation. This test measures parameters such as turning, sitting, and walking speed. The mean angular velocity during turning and the duration of the turning and sitting phase have been shown as valid measures of balance in PD and are also responsive to rehabilitation [30,31].

Neurocognitive Evaluation

A protocol designed to measure processing speed, sustained and alternating attention, working memory, interference control, visual search, and verbal fluency (Stroop test [32–34], Trail Making Test [35,36], WAIS-III Processing Speed-Digit Symbol Coding, Processing Speed-Symbol Search, Digit Span [37], FAS Word Fluency [38], and The Bells Test [39]) will be administered by a neuropsychologist (A.A.-F.) experienced in their application in order to evaluate the efficacy of the rehabilitation protocol.

Computerized Reaction Times Battery

Reaction time tests are a predesigned set of computerized tasks to objectively measure various cognitive domains such as perception and alertness, inhibition, and visual search. The system has been described in and published in Arroyo et al. [40].

2.3.2. Secondary Outcomes

Parkinson’s Disease Questionnaire 39 (PDQ39) [41]: It is a specific questionnaire for evaluating the quality of life of Parkinson’s patients. The quality of life of patients with PD is associated with the subject’s perception of their gait and balance. The improvement in mobility and balance is related to the improvement in the PDQ-39 scores, especially in the set of items that measure mobility (items 1–10) [42].

Neurophysiological Evaluation

The balance is related to an increase in theta power in the frontal, central, and parietal regions. Increased theta power in these zones correlates with better balance performance [43].

A resting state 64 electrodes EEG recording will be performed using the actiCHamp amplifier (Brain Vision LLC., Morrisville, NC, USA) with Ag/AgCl active scalp electrodes (actiCAP electrodes, Brain Vision LLC., Morrisville, NC, USA), acquisition will be carried out using NeuroRT Studio software (Mensia Technologies SA, Paris, France). The EEG signal processing procedure will be performed using MATLAB functions (MathWorks Inc., Natick, MA, USA), specifically the EEGLab toolbox. The spectral entropy correlation, the coherence, and the differences of interhemispheric divergence between the experimental group and the controls will be analyzed as results.

2.4. Data Analyses

The SPSS software package (version 25.00; SPSS Inc., Chicago, IL, USA; IBM, New York, NY, USA) will be used by a blinded statistician for statistical analysis of the data. Demographic and clinical variables will be presented as mean and standard deviation. A 95% confidence interval (CI) will be taken, considering statistically significant all those values that had a $p < 0.05$. Parametric statistical tests will be used for hypothesis testing ($n > 30$). To show the differences in the variables, a 2×2 analysis of variance (ANOVA) of repeated measures will be carried out, taking time and group as factors, being the control and experimental groups and the pretreatment and posttreatment time measures. If significant differences are found in any of the interactions, a post hoc analysis with Bonferroni correction will be performed. The effect sizes will be calculated using Cohen’s d , classifying them into small (d between 0.20 and 0.49), medium (d between 0.50 and 0.79), or large (d greater than 0.80) following Cohen’s method.

Possible confounders or mediating variables will be included as covariates in the analysis.

For the rest of the variables, a Pearson correlation or linear regression will be carried out with the motor and balance variables. The low correlation will be that with values between 0.2 and 0.39; the correlation will be considered moderate when the value goes from 0.40 to 0.79; and high when the correlation value is greater than 0.80.

For the EEG entropy analysis, nonparametric Kruskal–Wallis (KW) tests will be performed to compare the distributions, the Mann–Whitney U test to evaluate the difference between the median values, and the Wilcoxon rank sum test for measure pre/post intervention changes, with a significance level of 0.05 and the alternative hypothesis of unequal values. Therefore, small *p*-values will suggest significant differences between populations.

2.5. Dissemination Plans

All results will be published in specialized scientific journals. The final data of these studies will be anonymized and will remain accessible after their publication and may justifiably be requested from the main inventors. The results will be made public through the social networks of our institution.

3. Discussion

The main objective of the study is to improve the balance of Parkinson's patients through cognitive rehabilitation. Cognitive rehabilitation in PD has been effective in the rehabilitation of attention and executive functions [44], on the other hand, previous studies relate attention and executive functions with the risk of falls, balance, and gait in PD patients, proposing rehabilitation in these areas as a possible effective therapy [8,45].

All the clinical variables assessed will allow one to identify markers that predict a better outcome of the cognitive intervention on balance rehabilitation, this information will be of great relevance to adjust the intervention to specific profiles of patients with PD who will benefit the most.

Although our study counts with the limitation of a lack of blinding of the participants and some researchers, its design is robust enough to provide with evidence that may support new approaches to stability rehabilitation in PD. Current strategies continue to be based on training in compensatory and signaling strategies, high intensity visual rehabilitation, and exercise such as dance, Tai-Chi, and Yoga [46]. Other studies use virtual reality as part of therapy although there is still no evidence on its efficacy [47]. The use of virtual reality implies the transfer of patients to a specialized center and continuous supervision. Our study proposes a home-based protocol that can improve the quality of life of Parkinson's patients even from their own home avoiding the current pandemic limitations on medical care.

4. Conclusions

Cognitive therapy through neurorehabilitation platforms opens up the possibility of new rehabilitation strategies for the prevention of falls in PD, reducing morbidity, and saving costs for the health system.

Author Contributions: Conceptualization, J.P.R., and A.A.-F.; methodology, J.P.R., A.A.-F., and M.R.-L.; software, M.R.-L., and M.D.d.C.; formal analysis, A.A.-F., and J.P.R.; investigation, A.A.-F., F.J.S.-C., Y.G.-Z., C.S.-B., and J.P.R.; resources, J.P.R.; data curation, A.A.-F., J.P.R., M.R.-L., and M.D.d.C.; writing—original draft preparation, A.A.-F., and J.P.R.; writing—review and editing, A.A.-F., J.P.R., and M.R.-L.; visualization, J.P.R.; supervision, J.P.R.; project administration, J.P.R.; funding acquisition, J.P.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding, neither has an external sponsor.

Institutional Review Board Statement: The study will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, the protocol was already approved by the Ethics Committee of Hospital 12 de Octubre on 15 December 2020. (Project identification code 20-516). The protocol has been registered at trials.gov NCT04730466.

Informed Consent Statement: Informed consent will be obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study will be available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Opara, J.; Małecki, A.; Małecka, E.; Socha, T. Motor Assessment in Parkinson's Disease. *Ann. Agric. Environ. Med. AAEM* **2017**, *24*, 411–415. [[CrossRef](#)]
2. Rodríguez-Violante, M.; Zerón-Martínez, R.; Cervantes-Arriaga, A.; Corona, T. Who Can Diagnose Parkinson's Disease First? Role of Pre-Motor Symptoms. *Arch. Med. Res.* **2017**, *48*, 221–227. [[CrossRef](#)]
3. Shipley, B.A.; Deary, I.J.; Tan, J.; Christie, G.; Starr, J.M. Efficiency of Temporal Order Discrimination as an Indicator of Bradyphrenia in Parkinson's Disease: The Inspection Time Loop Task. *Neuropsychologia* **2002**, *40*, 1488–1493. [[CrossRef](#)]
4. Johnson, D.K.; Langford, Z.; Garnier-Villarreal, M.; Morris, J.C.; Galvin, J.E. Onset of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease. Available online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850732/?from_term=bradyphrenia+parkinson+progression&from_pos=2 (accessed on 21 May 2020).
5. Canning, C.G.; Sherrington, C.; Lord, S.R.; Close, J.C.T.; Heritier, S.; Heller, G.Z.; Howard, K.; Allen, N.E.; Latt, M.D.; Murray, S.M.; et al. Exercise for Falls Prevention in Parkinson Disease. *Neurology* **2015**, *84*, 304–312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Doná, F.; Aquino, C.C.; Gazzola, J.M.; Borges, V.; Silva, S.M.C.A.; Ganança, F.F.; Caovilla, H.H.; Ferraz, H.B. Changes in Postural Control in Patients with Parkinson's Disease: A Posturographic Study. *Physiotherapy* **2016**, *102*, 272–279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Allcock, L.M.; Rowan, E.N.; Steen, I.N.; Wesnes, K.; Kenny, R.A.; Burn, D.J. Impaired Attention Predicts Falling in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2009**, *15*, 110–115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Pal, G.; O'Keefe, J.; Robertson-Dick, E.; Bernard, B.; Anderson, S.; Hall, D. Global Cognitive Function and Processing Speed Are Associated with Gait and Balance Dysfunction in Parkinson's Disease. *J. Neuroeng. Rehabil.* **2016**, *13*, 94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Pantall, A.; Suresparan, P.; Kapa, L.; Morris, R.; Yarnall, A.; Del Din, S.; Rochester, L. Postural Dynamics Are Associated With Cognitive Decline in Parkinson's Disease. *Front. Neurol.* **2018**, *9*, 1044. [[CrossRef](#)]
10. Nocera, J.R.; Horvat, M.; Ray, C.T. Impaired Step up/over in Persons with Parkinson's Disease. *Adapt. Phys. Act. Q. APAQ* **2010**, *27*, 87–95. [[CrossRef](#)]
11. Hausdorff, J.M.; Doniger, G.M.; Springer, S.; Yogev, G.; Simon, E.S.; Giladi, N. A Common Cognitive Profile in Elderly Fallers and in Patients with Parkinson's Disease: The Prominence of Impaired Executive Function and Attention. *Exp. Aging Res.* **2006**, *32*, 411–429. [[CrossRef](#)]
12. Varalta, V.; Picelli, A.; Fonte, C.; Amato, S.; Melotti, C.; Zatezalo, V.; Saltuari, L.; Smania, N. Relationship between Cognitive Performance and Motor Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease: A Pilot Cross-Sectional Study. *BioMed Res. Int.* **2015**, *2015*, 365959. [[CrossRef](#)]
13. Xu, D.; Cole, M.H.; Mengersen, K.; Silburn, P.A.; Qiu, F.; Graepel, C.; Kerr, G.K. Executive Function and Postural Instability in People with Parkinson's Disease. *Park. Dis.* **2014**, *2014*. [[CrossRef](#)]
14. Heinzl, S.; Maechtel, M.; Hasmann, S.E.; Hobert, M.A.; Heger, T.; Berg, D.; Maetzler, W. Motor Dual-Tasking Deficits Predict Falls in Parkinson's Disease: A Prospective Study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2016**, *26*, 73–77. [[CrossRef](#)]
15. Kataoka, H.; Ueno, S. Low FAB Score as a Predictor of Future Falling in Patients with Parkinson's Disease: A 2.5-Year Prospective Study. *J. Neurol.* **2015**, *262*, 2049–2055. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Mak, M.K.; Wong, A.; Pang, M.Y. Impaired Executive Function Can Predict Recurrent Falls in Parkinson's Disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2014**, *95*, 2390–2395. [[CrossRef](#)]
17. Edwards, J.D.; Hauser, R.A.; O'Connor, M.L.; Valdés, E.G.; Zesiewicz, T.A.; Uc, E.Y. Randomized Trial of Cognitive Speed of Processing Training in Parkinson Disease. *Neurology* **2013**, *81*, 1284–1290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Leung, I.H.K.; Walton, C.C.; Hallock, H.; Lewis, S.J.G.; Valenzuela, M.; Lampit, A. Cognitive Training in Parkinson Disease. *Neurology* **2015**, *85*, 1843–1851. [[CrossRef](#)]
19. París, A.P.; Saleta, H.G.; de la Cruz Crespo Maraver, M.; Silvestre, E.; Freixa, M.G.; Torrellas, C.P.; Pont, S.A.; Nadal, M.F.; Garcia, S.A.; Bartolomé, M.V.P.; et al. Blind Randomized Controlled Study of the Efficacy of Cognitive Training in Parkinson's Disease: Efficacy of Cognitive Training in PD. *Mov. Disord.* **2011**, *26*, 1251–1258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Petrelli, A.; Kaesberg, S.; Barbe, M.T.; Timmermann, L.; Fink, G.R.; Kessler, J.; Kalbe, E. Effects of cognitive training in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2014**, *20*, 1196–1202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Woollacott, M.; Shumway-Cook, A. Attention and the Control of Posture and Gait: A Review of an Emerging Area of Research. *Gait Posture* **2002**, *16*, 1–14. [[CrossRef](#)]
22. Chan, A.W.; Tetzlaff, J.M.; Gøtzsche, P.C.; Altman, D.G.; Mann, H.; Berlin, J.A.; Dickersin, K.; Hróbjartsson, A.; Schulz, K.F.; Parulekar, W.R.; et al. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for Protocols of Clinical Trials. *Unkn. J.* **2013**, *346*. [[CrossRef](#)]
23. Stacy, M.A.; Murphy, J.M.; Greeley, D.R.; Stewart, R.M.; Murck, H.; Meng, X. COMPASS-I Study Investigators The Sensitivity and Specificity of the 9-Item Wearing-off Questionnaire. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2008**, *14*, 205–212. [[CrossRef](#)]

24. Díez-Cirarda, M.; Ibarretxe-Bilbao, N.; Peña, J.; Ojeda, N. Neurorehabilitation in Parkinson's Disease: A Critical Review of Cognitive Rehabilitation Effects on Cognition and Brain. Available online: <https://www.hindawi.com/journals/np/2018/2651918/> (accessed on 16 July 2020).
25. Goetz, C.G.; Tilley, B.C.; Shaftman, S.R.; Stebbins, G.T.; Fahn, S.; Martinez-Martin, P.; Poewe, W.; Sampaio, C.; Stern, M.B.; Dodel, R.; et al. Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. *Mov. Disord.* **2008**, *23*, 2129–2170. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Biodex | Physical Medicine and Rehabilitation, Nuclear Medicine Supplies and Accessories, Medical Imaging Tables and Accessories. Available online: <https://www.biodex.com/> (accessed on 22 July 2020).
27. Clark, S.; Rose, D.J.; Fujimoto, K. Generalizability of the Limits of Stability Test in the Evaluation of Dynamic Balance among Older Adults. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **1997**, *78*, 1078–1084. [[CrossRef](#)]
28. Qutubuddin, A.A.; Pegg, P.O.; Cifu, D.X.; Brown, R.; McNamee, S.; Carne, W. Validating the Berg Balance Scale for Patients with Parkinson's Disease: A Key to Rehabilitation Evaluation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2005**, *86*, 789–792. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Podsiadlo, D.; Richardson, S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1991**, *39*, 142–148. [[CrossRef](#)]
30. Picardi, M.; Redaelli, V.; Antoniotti, P.; Pintavalle, G.; Aristidou, E.; Sterpi, I.; Meloni, M.; Corbo, M.; Caronni, A. Turning and Sit-to-Walk Measures from the Instrumented Timed Up and Go Test Return Valid and Responsive Measures of Dynamic Balance in Parkinson's Disease. *Clin. Biomech.* **2020**, *80*, 105177. [[CrossRef](#)]
31. Caronni, A.; Sterpi, I.; Antoniotti, P.; Aristidou, E.; Nicolaci, F.; Picardi, M.; Pintavalle, G.; Redaelli, V.; Achille, G.; Sciumè, L.; et al. Criterion Validity of the Instrumented Timed Up and Go Test: A Partial Least Square Regression Study. *Gait Posture* **2018**, *61*, 287–293. [[CrossRef](#)]
32. Golden, C.J. *STROOP: Test de Colores y Palabras—Edición Revisada*; TEA: Madrid, Spain, 2020; ISBN 978-84-16231-78-2.
33. Lubrini, G.; Periañez, J.A.; Ríos-Lago, M.; Viejo-Sobera, R.; Ayesa-Arriola, R.; Sanchez-Cubillo, I.; Crespo-Facorro, B.; Álvarez-Linera, J.; Adrover-Roig, D.; Rodríguez-Sánchez, J.M. Clinical Spanish Norms of the Stroop Test for Traumatic Brain Injury and Schizophrenia. *Span. J. Psychol.* **2014**, *17*, E96. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Stroop, J.R. Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J. Exp. Psychol.* **1935**, *18*, 643–662. [[CrossRef](#)]
35. Periañez, J.A.; Ríos-Lago, M.; Rodríguez-Sánchez, J.M.; Adrover-Roig, D.; Sánchez-Cubillo, I.; Crespo-Facorro, B.; Quemada, J.I.; Barceló, F. Trail Making Test in Traumatic Brain Injury, Schizophrenia, and Normal Ageing: Sample Comparisons and Normative Data. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2007**, *22*, 433–447. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage—Ralph M. Reitan, 1958. Available online: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2466/pms.1958.8.3.271?journalCode=pmsb> (accessed on 22 July 2020).
37. Ryan, J.J.; Lopez, S.J. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. In *Understanding Psychological Assessment*; Dorfman, W.I., Hersen, M., Eds.; Perspectives on Individual Differences; Springer US: Boston, MA, USA, 2001; pp. 19–42. ISBN 978-1-4615-1185-4.
38. Strauss, E.; Sherman, E.M.S.; Spreen, O.; Spreen, O. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*, 3rd ed.; Oxford University Press: New York, NY, USA, 2006; ISBN 978-0-19-515957-8.
39. Gauthier, L.; Dehaut, F.; Joannette, Y. The Bells Test: A Quantitative and Qualitative Test for Visual Neglect. *Int. J. Clin. Neuropsychol.* **1989**, *11*, 49–54.
40. Arroyo, A.; Periañez, J.A.; Ríos-Lago, M.; Lubrini, G.; Andreo, J.; Benito-León, J.; Louis, E.D.; Romero, J.P. Components Determining the Slowness of Information Processing in Parkinson's Disease. *Brain Behav.* **2021**, e02031. [[CrossRef](#)]
41. Peto, V.; Jenkinson, C.; Fitzpatrick, R. PDQ-39: A Review of the Development, Validation and Application of a Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire and Its Associated Measures. *J. Neurol.* **1998**, *245*, S10–S14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Bowman, T.; Gervasoni, E.; Parelli, R.; Jonsdottir, J.; Ferrarin, M.; Cattaneo, D.; Carpinella, I. Predictors of Mobility Domain of Health-Related Quality of Life after Rehabilitation in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *Arch. Physiother.* **2018**, *8*, 10. [[CrossRef](#)]
43. Hülsdünker, T.; Mierau, A.; Neeb, C.; Kleinöder, H.; Strüder, H.K. Cortical Processes Associated with Continuous Balance Control as Revealed by EEG Spectral Power. *Neurosci. Lett.* **2015**, *592*, 1–5. [[CrossRef](#)]
44. Biundo, R.; Weis, L.; Fiorenzato, E.; Antonini, A. Cognitive Rehabilitation in Parkinson's Disease: Is It Feasible? *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2017**, *32*, 840–860. [[CrossRef](#)]
45. Stegemöller, E.L.; Wilson, J.P.; Hazamy, A.; Shelley, M.C.; Okun, M.S.; Altmann, L.J.P.; Hass, C.J. Associations Between Cognitive and Gait Performance During Single- and Dual-Task Walking in People With Parkinson Disease. *Phys. Ther.* **2014**, *94*, 757–766. [[CrossRef](#)]
46. Garg, D.; Dhamija, R. Rehabilitation in Parkinson's Disease: Current Status and Future Directions. *Ann. Mov. Disord.* **2020**, *3*, 79. [[CrossRef](#)]
47. Canning, C.G.; Allen, N.E.; Nackaerts, E.; Paul, S.S.; Nieuwboer, A.; Gilat, M. Virtual Reality in Research and Rehabilitation of Gait and Balance in Parkinson Disease. *Nat. Rev. Neurol.* **2020**, *16*, 409–425. [[CrossRef](#)]

