

Influencia del deterioro cognitivo en la congelación de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia.



SORKINOX® (Levodopa - Carbidopa)
250/25 mg x 30 Comprimidos

Cortesía



INFORMACIÓN:
soporte@sncpharma.com
+58 241 - 8243339
241 - 8249323

J 29855562-9

Influencia del deterioro cognitivo en la congelación de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia

José M. Cancela, Carla M. Nascimento, Silvia Varela, Manuel Seijo-Martínez, Laura Lorenzo-López, José C. Millán-Calenti, Clara Domínguez-Vivero, Carlos Ayán

Introducción. La congelación de la marcha (CDM) es una alteración motora que suele aparecer en estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson (EP). Las funciones cognitivas y ejecutivas parecen tener un papel importante en la aparición de este fenómeno.

Objetivo. Investigar si los parámetros cognitivos y cinemáticos se correlacionan con la CDM en pacientes con EP sin demencia.

Pacientes y métodos. Estudio observacional y transversal. Los participantes se clasificaron en dos grupos: con y sin CDM. La información clínica se obtuvo mediante la escala de Hoehn y Yahr, la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* y la prueba de equilibrio de la *Short Physical Performance Battery*. La función cognitiva se valoró con el minexamen cognitivo y la *Fuld Object Memory Evaluation*, y la función ejecutiva, con la *Frontal Assessment Battery*. Los parámetros cinemáticos se valoraron mediante la velocidad de la marcha, la cadencia, la longitud del paso y el tiempo del paso.

Resultados. Veinticinco participantes con EP sin demencia completaron el programa. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre individuos con y sin CDM en cognición global ($p = 0,02$), memoria ($p = 0,04$), función ejecutiva ($p = 0,04$), cadencia ($p = 0,02$), longitud del paso ($p = 0,04$) y tiempo del paso ($p = 0,01$).

Conclusión. Diversos parámetros cognitivos pueden contribuir de forma importante en la aparición de la CDM en la EP. Estos resultados pueden tener implicaciones clínicas relevantes para el desarrollo de estrategias e intervenciones no farmacológicas y cognitivas dirigidas a pacientes con EP y con CDM.

Palabras clave. Cognición. Congelación de la marcha. Enfermedad de Parkinson. Marcha. Personas mayores. Trastorno motor.

Introducción

La congelación de la marcha (CDM) –*freezing of gait*– es un fenómeno motor episódico, complejo y discapacitante que normalmente aparece en los estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson (EP) [1]. La CDM se define como la dificultad para dar pasos que impide la marcha hacia delante, lo que hace que el paciente quede, literalmente, pegado al suelo [2]. Por lo general, aparece en situaciones concretas, como realizar giros o caminar a través de una puerta. La CDM no suele responder bien a la medicación dopaminérgica [3]. Es un factor de riesgo de caídas y su aparición marca una inflexión en el curso evolutivo en personas con EP [4].

Los mecanismos que explican este fenómeno se desconocen en gran parte y varias hipótesis atribuyen la CDM a la generación anormal del patrón de la marcha, problemas con el impulso (*drive*) central y la automaticidad del movimiento, desacoplamiento de la postura con la marcha, disfunción perceptual y disfunción ejecutiva frontal [5].

La CDM puede resultar, en parte, de una *down-regulation* dopaminérgica. Las alteraciones motoras vinculadas con acinesia de la marcha parecen estar relacionadas con una baja absorción de dopamina en el estriado [1]. El inicio del movimiento puede ser interferido mediante el bloqueo de los receptores estriados de dopamina [6]. Sin embargo, la aparición de esta alteración de la marcha durante la fase *on* parkinsoniana y su escasa respuesta a la levodopa [3] sugieren que participan otros factores no motores y no dopaminérgicos. Diversas áreas colinérgicas, incluyendo el núcleo pedunculopontino [7], pueden estar involucradas en la fisiopatología de la CDM, ya que la potenciación colinérgica central con rivastigmina reduce el riesgo de caídas. La terapia noradrenérgica también ha demostrado ser útil en algunos pacientes con EP.

Crece la evidencia reconociendo que las funciones cognitivas y ejecutivas son centrales en el fenómeno de la CDM [8]. Las tareas que precisan adaptaciones complejas de la marcha pueden verse afectadas si el sistema de control ejecutivo está al-

Laboratório de Envelhecimento e Atividade Física; Departamento de Educação Física; Campus Rio Claro; Universidade Estadual Paulista; Rio Claro, SP, Brasil (C.M. Nascimento). Grupo de Investigación de Gerontología; Departamento de Medicina; Facultad de Ciencias de la Salud; Universidad de A Coruña; A Coruña (L. Lorenzo-López, J.C. Millán-Calenti). Departamento de Didácticas Especiales; Universidad de Vigo; Vigo, Pontevedra (J.M. Cancela, S. Varela, C. Ayán). Departamento de Neurología; Complejo Hospitalario Pontevedra-Salnés (M. Seijo-Martínez, C. Domínguez-Vivero). Grupo de Investigación HealthyFit; Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur; SERGAS-UVIGO; Pontevedra, España (J.M. Cancela, S. Varela).

Correspondencia:

Dr. José María Cancela Carral. Grupo de Investigación HealthyFit. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. SERGAS-UVIGO. Campus da Xunqueira, s/n. E-36005 Pontevedra.

E-mail: chemacc@uvigo.es

Aceptado tras revisión externa: 23.03.18.

Cómo citar este artículo:

Cancela JM, Nascimento CM, Varela S, Seijo-Martínez M, Lorenzo-López L, Millán-Calenti JC, et al. Influencia del deterioro cognitivo en la congelación de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia. *Rev Neurol* 2018; 66: 289-96.

English version available at www.neurologia.com

© 2018 Revista de Neurología

terado [9]. Además, los mecanismos anticipatorios de la marcha y la planificación estratégica motora parecen estar involucrados, ya que los episodios de congelación ocurren con frecuencia en situaciones en las que el paciente gira, ajusta su marcha a un patrón determinado en un área de multitud o se activa un cambio en la marcha al cruzar una puerta u obstáculo [10]. Ante un acontecimiento próximo, los pacientes con CDM suelen presentar alteraciones e interrupciones de la secuencia planificada del movimiento [11]. Los episodios de CDM pueden beneficiarse de pistas externas sensoriales que indican la participación de vías sensoriales y perceptivas en la fisiopatología de la CDM [12,13].

Teniendo en cuenta el papel de las funciones del lóbulo frontal en la marcha y en la conducta motora compleja, se plantea la hipótesis de la existencia de una relación intrínseca entre la función cognitiva y ejecutiva con las alteraciones de la postura y marcha asociadas a la CDM. El objetivo de este estudio reside en comparar los parámetros cinemáticos, la función ejecutiva y el rendimiento cognitivo en un grupo de pacientes con EP sin demencia con y sin CDM.

Pacientes y métodos

Participantes

Los pacientes con EP fueron seleccionados mediante el envío de cartas personales dirigidas por la Asociación de Párkinson Galicia-Bueu con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios del United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank [14], estadio 1-3 en la escala de Hoehn y Yahr (H&Y) [15], y dosificación estable de la medicación antiparkinsoniana (sin cambios en la dosis de las medicaciones dopaminérgicas al menos durante el mes anterior a la evaluación).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: demencia (según criterios del DSM-IV), otros trastornos neurológicos mayores, comorbilidad neuropsiquiátrica o enfermedades agudas que pudieran limitar el protocolo del estudio, y negativa a participar por parte del paciente o su cuidador.

El comité ético de investigación adscrito a la Secretaría Xeral Técnica de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia aprobó el estudio asignándose el código CEIC 2011/343. Todos los participantes o cuidadores dieron su consentimiento informado por escrito.

Variables en estudio

El equipo médico de la asociación, previamente entrenado para administrar todas las herramientas de valoración, realizó la evaluación clínica. Los participantes realizaron las pruebas cerca de una hora después de la última dosis de medicación antiparkinsoniana. Todos estaban en la fase *on* de la EP.

Parámetros clínicos

- Información demográfica: incluía edad, sexo, nivel académico e historial médico de cada paciente; se recogió con una base de datos creada a tal fin.
- Estadio clínico de la EP: se estimó mediante la escala H&Y [15].
- *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS), versión española [16,17]: se empleó para valorar el estado funcional (subsección II) y la función motora (subsección III).
- Control postural: evaluado mediante la prueba de equilibrio de la *Short Physical Performance Battery* (SPPB) [18].

Parámetros cognitivos

- La función cognitiva global se evaluó mediante la entrevista personal del paciente y la adaptación española del *Minimental State Examination*, el miniexamen cognitivo (MEC) [19].
- Las funciones cognitivas frontales se valoraron mediante la versión española de la *Frontal Assessment Battery* (FAB) [20,21].
- Se utilizó la versión española del *Fuld Object Memory Evaluation* (FOME) [22,23] para valorar la memoria inmediata y retardada. En esta pruebas se obtuvieron dos resultados: almacenamiento total (rango: 0-50) y recuerdo diferido (rango: 0-10), con el objetivo de evaluar la función de codificación y recuperación, respectivamente.

Evaluación cinemática

Se evaluaron la velocidad de la marcha (m/s), la cadencia (pasos/min), la longitud del paso (cm), el tiempo de paso (s) y la tasa de apoyo individual o doble apoyo calculados tras contar los pasos y el tiempo necesario para caminar 10 metros, girar y recorrer el mismo camino de vuelta a la velocidad elegida por cada paciente. Todas las evaluaciones se registraron mediante un sistema automático de vídeo para el análisis de movimiento (*Sports Motion-Pro Trainer DV Motion Analysis*). Este dispositivo permite un análisis biomecánico de la marcha a través de la recogida de datos espaciotemporales, cinemáticos y cinéticos en el plano sagital mediante un sistema de videomovimiento. Con este objetivo

se colocaron marcadores retrorreflectantes esféricos en puntos anatómicos específicos del miembro inferior derecho de los participantes, lo que permitía un análisis tridimensional durante el ciclo de la marcha.

Diseño y protocolo de recogida de datos

Este estudio observacional de corte transversal se realizó en dos fases. En la fase 1, tras obtener la información demográfica, el nivel educativo y los datos médicos de los participantes, éstos fueron repartidos en dos grupos según la presencia o ausencia de CDM. La distribución de los participantes a uno u otro grupo, con o sin CDM, se realizó de acuerdo con la pregunta 14 de la UPDRS (escala funcional, parte II), que aborda si el fenómeno de congelación se experimentó en el momento de la inscripción. Los que tuvieron uno o más puntos se asignaron al grupo con CDM, y los que obtuvieron cero puntos se asignaron al grupo sin CDM. Un neurólogo evaluó a todos los participantes con el fin de confirmar/excluir la presencia de CDM en estos pacientes en el momento de la prueba [9]. Al finalizar esta fase, se administró el cuestionario MEC. En la segunda fase solo los que no presentaban demencia, que obtuvieron una puntuación de MEC ≥ 24 y que dieron su consentimiento para participar en la evaluación posterior procedieron a realizar el resto de las pruebas descritas anteriormente.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante el programa SPSS v. 20.0. La prueba de Shapiro-Wilk se empleó para estudiar la normalidad de los datos y determinar las pruebas estadísticas adecuadas basándose en la normalidad o no normalidad. La descripción del perfil de la muestra se llevó a cabo mediante tablas de frecuencias (%) para variables categóricas, y las variables numéricas escalares se describieron a través de medidas de tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar). Las pruebas de chi al cuadrado y de Fisher se emplearon para comparar variables categóricas, mientras que el ANOVA de un factor y la prueba *U* de Mann-Whitney se usaron para comparar variables numéricas escalares.

Para determinar la relación entre parámetros cinemáticos y cognitivos se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (*r*), y dicho análisis se controló por la función cognitiva, la memoria, la condición motora (UPDRS-III) y el nivel académico. Finalmente, se llevó a cabo un análisis de regresión

Tabla I. Perfil clínico y cinemático de los grupos sin y con CDM (media \pm desviación estándar).

	Sin CDM (n = 15)	Con CDM (n = 10)	<i>p</i> ^a	
Sexo (masculino/femenino)	8/7	6/4	–	
Edad (años)	69,5 \pm 7,99	69,7 \pm 5,2	0,93	
Nivel académico (primaria/secundaria)	10/5	9/1	–	
Parámetros clínicos	Duración de la enfermedad (años)	8,2 \pm 4,2	9,0 \pm 5,3	0,73
	Estado clínico, H&Y	2,6 \pm 0,6	2,3 \pm 0,5	0,34
	Funcional, UPDRS II	13,8 \pm 4,4	11,8 \pm 2,8	0,19
	Función motora, UPDRS III	12,2 \pm 4,1	15,0 \pm 2,0	0,02 ^b
	Equilibrio, SPPB	4,0 \pm 0,8	3,1 \pm 1,3	0,01 ^b
	Parámetros cognitivos	Cognición global, MEC	31,7 \pm 2,3	30,7 \pm 2,4
Función ejecutiva, FAB		14,3 \pm 2,6	13,7 \pm 3,0	0,04 ^b
Memoria, FOME		42,3 \pm 7,5	40,5 \pm 3,7	0,04 ^b
Parámetros cinemáticos	Cadencia (pasos/min)	96,0 \pm 15,4	111,8 \pm 13,5	0,02 ^b
	Velocidad marcha (m/s)	1,9 \pm 0,5	1,7 \pm 0,5	0,43
	Longitud del paso (cm)	62,4 \pm 13,8	51,2 \pm 10,9	0,04 ^b
	Tiempo del paso (s)	1,1 \pm 0,1	1,3 \pm 0,2	0,01 ^b
	Apoyo simple (s)	44,6 \pm 6,4	51,0 \pm 13,1	0,07
	Apoyo doble (s)	39,9 \pm 9,5	46,4 \pm 15,8	0,21
	Apoyo simple/doble	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	0,99
	Cadera-flexión (°)	23,9 \pm 3,2	23,3 \pm 3,8	0,71
	Cadera-extensión (°)	33,2 \pm 2,8	34,2 \pm 3,6	0,47
	Rodilla-fase final (°)	16,2 \pm 2,6	15,5 \pm 3,9	0,63
	Rodilla-fase balanceo (°)	65,4 \pm 9,9	67,1 \pm 13,1	0,73
	Tobillo-dorsiflexión (°)	4,4 \pm 2,1	6,8 \pm 2,8	0,25
Tobillo-flexión plantar (°)	11,1 \pm 3,4	9,5 \pm 2,5	0,23	

CDM: congelación de la marcha; FAB: *Frontal Assessment Battery*; FOME: *Fuld Object Memory Evaluation*; H&Y: escala de Hoehn y Yahr; MEC: miniexamen cognitivo; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; UPDRS: escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson. ^a *t* de Student para datos independientes; ^b Valores estadísticamente significativos.

multivariante para determinar el modelo que permita identificar las diferencias entre los participantes con y sin CDM. El nivel de significación para todas las variables fue del 5%.

Tabla II. Relación entre la función ejecutiva (FAB) y los parámetros cinemáticos.

		FAB		
		Total (n = 25)	Sin CDM (n = 15)	Con CDM (n = 10)
Velocidad de marcha	r	0,671	0,715	0,809
	Sig.	0,001	0,110	0,000
Cadencia	r	0,536	0,770	0,303
	Sig.	0,003	0,073	0,222
Longitud del paso	r	0,537	0,656	0,795
	Sig.	0,003	0,157	0,000
Tiempo del paso	r	0,605	0,592	0,566
	Sig.	0,001	0,216	0,014
Apoyo simple	r	0,583	0,704	0,634
	Sig.	0,001	0,118	0,005
Apoyo doble	r	-0,583	-0,704	-0,634
	Sig.	0,001	0,118	0,005
Apoyo simple/doble	r	0,610	0,770	0,664
	Sig.	0,001	0,073	0,003
Cadera-flexión	r	-0,027	0,553	-0,223
	Sig.	0,893	0,255	0,373
Cadera-extensión	r	0,172	-0,150	0,309
	Sig.	0,380	0,777	0,213
Rodilla-fase final	r	-0,046	-0,138	-0,166
	Sig.	0,817	0,794	0,510
Rodilla-fase de balanceo	r	-0,367	-0,346	-0,338
	Sig.	0,055	0,502	0,170
Tobillo-dorsiflexión	r	-0,039	0,371	0,338
	Sig.	0,844	0,469	0,171
Tobillo-flexión plantar	r	-0,158	-0,298	-0,156
	Sig.	0,421	0,567	0,537

CDM: congelación de la marcha; FAB: *Frontal Assessment Battery*; FOME: *Fuld Object Memory Evaluation*; r: coeficiente de correlación de Pearson; Sig.: significación; UPDRS: escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson.

Tabla III. Coeficientes de ajuste entre los grupos con CDM y sin CDM.

	R ²	p
Función motora (UPDRS III)	16,0	0,045
Equilibrio (SPPB)	16,2	0,045
Cognición global (MEC)	19,8	0,026
Función ejecutiva (FAB)	16,4	0,044
Memoria (FOME)	16,3	0,046
Cadencia (pasos/min)	21,7	0,029
Longitud del paso (cm)	21,7	0,021
Tiempo del paso (s)	17,6	0,035

CDM: congelación de la marcha; FAB: *Frontal Assessment Battery*; FOME: *Fuld Object Memory Evaluation*; MEC: *miniexamen cognitivo*; R²: coeficiente de ajuste; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; UPDRS: escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson.

Resultados

Inicialmente se evaluó a 34 pacientes con EP. Diez participantes se clasificaron como con CDM y 24 como sin CDM. Nueve participantes del grupo sin CDM cribaron positivo por probable demencia y, por lo tanto, fueron excluidos. Veinticinco individuos completaron todas las evaluaciones y se incluyeron en el análisis. La figura muestra la distribución de la muestra y los casos excluidos. Tras la realización de las pruebas, 15 participantes no presentaron CDM y fueron incluidos en el grupo sin CDM, y 10 participantes presentaron características de CDM y se incluyeron en el grupo con CDM.

La tabla I muestra las características clínicas, cognitivas y cinemáticas de los individuos de los grupos con y sin CDM.

El grupo con CDM presentó mayor alteración en los aspectos motores (UPDRS III; $p = 0,02$) que el grupo sin CDM. Los individuos del grupo con CDM obtuvieron significativamente peores resultados en la cognición global ($p = 0,02$), la función ejecutiva ($p = 0,04$) y la memoria ($p = 0,04$). Con respecto a los parámetros cinemáticos, los individuos del grupo con CDM presentaron una cadencia significativamente mayor ($p = 0,02$), una disminución de la longitud del paso ($p = 0,04$) y un tiempo de paso más lento ($p = 0,01$). La combinación de pasos pequeños y lentos con una elevada cadencia generó alteraciones en el rendimiento de la marcha en el grupo con CDM.

Las variables que mostraron diferencias significativas entre los grupos se emplearon para calcular el coeficiente de correlación de Pearson entre las variables objeto de estudio. Con respecto a este análisis, las pruebas UPDRS-III, SPPB, MEC, FOME y FAB, así como la de la cadencia, la longitud del paso y el tiempo del paso, correlacionaron con la presencia de CDM de forma estadísticamente significativa ($r > 0,4$; $p < 0,05$).

La tabla II muestra la correlación entre la función ejecutiva (FAB) y los parámetros cinemáticos y su nivel de significación. La tabla III muestra los coeficientes de ajuste (R^2) de las variables predictivas que han resultado significativas en el análisis univariante.

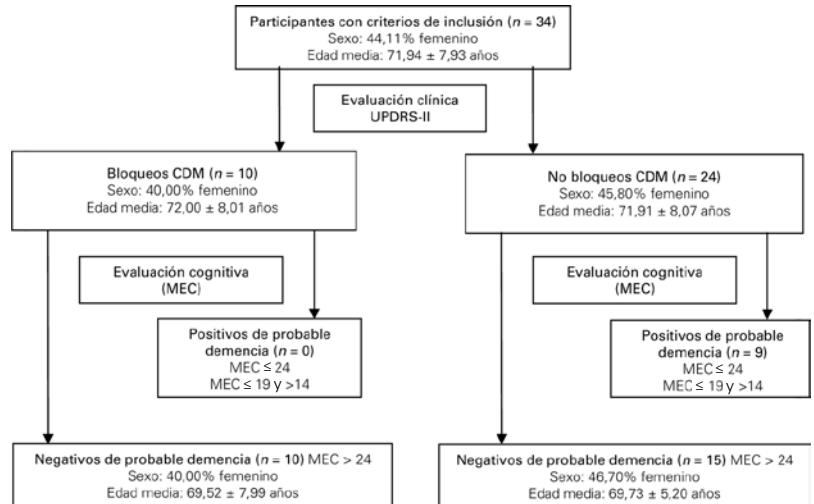
Se llevó a cabo un análisis multivariante para definir los coeficientes de las variables (función motora, equilibrio, cognición global, función ejecutiva, memoria, cadencia, longitud del paso y tiempo del paso), que mostraron ser predictivas y que se incluyeron en el modelo. En la tabla IV se muestran dichos coeficientes. Estos ocho aspectos explicaron de forma conjunta aproximadamente el 73,9% de la variabilidad entre los individuos con y sin CDM ($R^2 = 0,581$; $p < 0,02$).

Discusión

Este estudio muestra que diversos parámetros motores y cognitivos se correlacionan con la CDM en los pacientes con EP. Entre los dominios cognitivos considerados, tanto la cognición global y la memoria como la función ejecutiva se relacionan con la CDM. De los parámetros cinemáticos, la combinación de pasos pequeños y rápidos, y el aumento de la cadencia representan el patrón que impacta en la marcha en la CDM. Ni la edad o sexo del individuo ni la duración de la enfermedad parecen contribuir al fenómeno de la CDM.

La CDM es un fenómeno intrigante, complejo y ominoso en la EP. Se han propuesto varios modelos teóricos para comprender mejor el episodio de la CDM: el modelo de tipo umbral (*threshold model*) plantea que la acumulación de déficits motores a lo largo del tiempo da lugar a la CDM [24]; el modelo de interferencia (*interference model*) propone que la CDM resulta de la incapacidad para la correcta utilización de los recursos centrales del procesamiento [25]; el modelo cognitivo (*cognitive model*) plantea la CDM como inducida por un fallo en el procesamiento de la respuesta a los conflictos [26]; y, por último, el modelo de desacoplamiento (*decoupling model*) sugiere que la CDM se debe a una

Figura. Diagrama del flujo de participantes durante el estudio.



desconexión entre los programas centrales motores y la respuesta motora [27].

El hecho de encontrar que los resultados de las pruebas cognitivas diferencian individuos sin y con CDM apoya la hipótesis de que los aspectos cognitivos pueden tener un papel muy importante en la aparición de CDM en la EP.

En el presente trabajo, los individuos con CDM obtuvieron un peor resultado en el MEC comparados con los sin CDM, indicando diferencias significativas en el estado cognitivo entre ambos grupos. Esto va en la línea de lo informado previamente [28]. No es sorprendente que la cognición global tenga un papel determinante en la CDM; de hecho, el fenómeno de la CDM ha sido relacionado con alteraciones en la realización de tareas duales (la habilidad de mantener la marcha normal mientras se realiza una tarea secundaria) y cambio atencional [29]. Asimismo, se han observado déficits específicos en la monitorización de los errores realizados bajo una carga cognitiva elevada en pacientes con EP [30]. Los individuos con CDM tuvieron peores resultados en las pruebas específicas cognitivas, como la FAB y la FOME, lo que indica una mayor alteración de las funciones ejecutivas y de la memoria inmediata (mayor dificultad en la identificación y recuerdo de objetos domésticos familiares mediante el tacto o procesamiento visual), respectivamente. Se han publicado peores resultados en la función ejecutiva y en pruebas cognitivas relacionadas con el lóbulo frontal en los individuos

Tabla IV. Regresión lineal multivariante entre los grupos con y sin CDM.

	Estimado (B)	IC 95%	
Constante	-6,20	-12,12	-0,28
Función motora (UPDRS III)	0,09	0,05	0,14
Equilibrio (SPPB)	0,20	0,04	0,37
Cognición global (MEC)	0,01	-0,09	0,09
Función ejecutiva (FAB)	-0,04	-0,10	0,02
Memoria (FOME)	0,01	-0,02	0,004
Cadencia (pasos/min)	0,02	-0,01	0,04
Longitud del paso (cm)	-0,01	-0,03	0,01
Tiempo del paso (s)	2,77	1,31	4,23

CDM: congelación de la marcha; FAB: *Frontal Assessment Battery*; FOME: *Fuld Object Memory Evaluation*; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; MEC: mini-examen cognitivo; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; UPDRS: escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson. Sólo las variables con valores predictivos significativos en el análisis univariado se muestran en el modelo. Todas estas variables mostraron una contribución independiente para explicar parcialmente la variabilidad entre los grupos con y sin CDM.

con CDM, lo cual sugiere que la función ejecutiva es un predictor significativo de la CDM [31]. Tanto los procesos automáticos como los controlados (función ejecutiva frontal) están más alterados en los individuos con CDM [32]. En línea con estos resultados, hay evidencia reciente de neuroimagen que indica que individuos con CDM presentan una relativa reducción de la conectividad funcional basal de los circuitos ejecutivos de retención y neurovisuales [33], así como un desacoplamiento funcional entre los circuitos cognitivos de control (ejecutivos) del hemisferio derecho y los ganglios basales [34].

La memoria de trabajo también está más alterada en los individuos con CDM comparados con los individuos sin CDM [35]. Hemos encontrado que la memoria inmediata, mediante la FOME, estaba significativamente más reducida en los individuos con CDM, lo que sugiere que la disfunción de esta modalidad de memoria puede ser un factor determinante independiente para la aparición de la CDM. El papel de la memoria en los mecanismos de la marcha, en especial en los asociados con la cadencia, ya ha sido estudiado previamente [36,37]; en combinación con la disfunción ejecutiva, la alteración de la memoria se asocia con una reducción de

la velocidad de la marcha y un previsible deterioro de la marcha a cinco años [38].

El papel ejercido por la disfunción cognitiva en la CDM es coherente con la escasa respuesta de ésta a la levodopa en la fase *on* de la EP, lo que sugiere que otros sistemas neuronales pueden contribuir a su patogenia. Un estudio mostró que los pacientes con CDM no respondedores a la levodopa presentaban mayor alteración de la función ejecutiva en comparación con los controles. Esto implica una disfunción del lóbulo frontal, así como la progresión o extensión del proceso patológico de la EP a circuitos no dopaminérgicos [39]. Varios estudios han explorado la afectación de distintos neurotransmisores en la patogenia de la CDM, en especial los sistemas colinérgico y noradrenérgico. Los déficits noradrenérgicos debidos a pérdida neuronal en el *locus coeruleus* han sido asociados con la CDM [40]. El metilfenidato, fármaco inhibidor de los transportadores presinápticos de dopamina y noradrenalina en el estriado y la corteza prefrontal, puede mejorar los parámetros de la marcha y la CDM en pacientes con EP avanzada [41]. Además de este efecto motor, el metilfenidato mejora la atención y la función ejecutiva en otras enfermedades [42]. El núcleo pedunculopontino, área colinérgica que forma parte de la región mesencefálica locomotora, puede estar implicado en muchos de los trastornos motores relacionados con la locomoción y la postura en los pacientes con EP. Asimismo, la potenciación central colinérgica con rivastigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa central y nuclear en la terapia antidemencia en la enfermedad de Alzheimer, reduce el riesgo de caídas [43].

El presente estudio tiene varias limitaciones. El tamaño de la muestra es pequeño y, por ello, nuestros resultados deben ser interpretados con la debida precaución. No se han aplicado escalas de ansiedad ni depresión, que son un área de interés reciente en la CDM. Tampoco se han ajustado los resultados del estudio con los tratamientos, lo que puede interferir en las valoraciones motoras y cognitivas.

En conclusión, nuestros resultados indican que la CDM no es un fenómeno motor puro y puede estar asociada con la disfunción cognitiva global y ejecutiva. Dado que las funciones cognitivas pueden mejorar con entrenamiento cognitivo [44], el presente estudio puede tener importantes implicaciones clínicas para el desarrollo de futuras intervenciones no farmacológicas y diversas estrategias de rehabilitación cognitiva enfocadas a la mejoría de síntomas de la CDM en pacientes con EP.

Bibliografía

1. Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 2008; 23: S423-5.
2. Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871-84.
3. Espay AJ, Fasano A, Van Nuenen BF, Payne MM, Snijders AH, Bloem BR. 'On' state freezing of gait in Parkinson disease: a paradoxical levodopa-induced complication. *Neurology* 2012; 78: 454-7.
4. Okuma Y. Freezing of gait and falls in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2014; 4: 255-60.
5. Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, Hallett M, Horak FB, Nieuwboer A. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon. *Lancet Neurol* 2011; 10: 734-44.
6. Franco V, Turner RS. Testing the contributions of striatal dopamine loss to the genesis of parkinsonian signs. *Neurobiol Dis* 2012; 47: 114-25.
7. Fytagoridis A, Silburn PA, Coyne TJ, Thevathasan W. Understanding the human pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; 123: 769-74.
8. Peterson DS, King LA, Cohen RG, Horak FB. Cognitive contributions to freezing of gait in Parkinson disease: implications for physical rehabilitation. *Phys Ther* 2016; 96: 659-70.
9. Ble A, Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 410-5.
10. Knobl P, Kielstra L, Almeida Q. The relationship between motor planning and freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 98-101.
11. Almeida QJ, Lebold CA. Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 513-8.
12. Arias P, Cudeiro J. Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res* 2008; 186: 589-601.
13. Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C, Bloem BR. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23 (Suppl 2): S468-74.
14. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42: 1142-6.
15. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
16. Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In Fahn S, Lieberman A, eds. *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: MacMillan Health Care Information; 1987. p. 153-63.
17. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gómez JB, Martínez-Sarriés J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 1994; 9: 76-83.
18. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferruci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-94.
19. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dña JL, De la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 767-74.
20. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621-6.
21. Rodríguez del Álamo A, Catalán-Alonso MJ, Carrasco-Marín L. FAB: aplicación preliminar española de la batería neuropsicológica de evaluación de funciones frontales a 11 grupos de pacientes. *Rev Neurol* 2003; 36: 605-8.
22. La Rue A, Romero LJ, Ortiz IE, Liang HC, Lindeman RD. Neuropsychological performance of Hispanic and non-Hispanic older adults: an epidemiologic survey. *Clin Neuropsychol* 1999; 13: 474-86.
23. Fuld PA, Masur DM, Blau AD, Crystal H, Aronson MK. Object-memory evaluation for prospective detection of dementia in normal functioning elderly: predictive and normative data. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 12: 520-8.
24. Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease a result of multiple gait impairments? Implications for treatment. *Parkinsons Dis* 2012; 2012: 459321.
25. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007; 64: 20-4.
26. D'Ostilio K, Garraux G. Brain mechanisms underlying automatic and unconscious control of motor action. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 225.
27. Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. *J Neurosurg* 2012; 117: 1141-9.
28. Heremans E, Nieuwboer A, Spildooren J, Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, et al. Cognitive aspects of freezing of gait in Parkinson's disease: a challenge for rehabilitation. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 120: 543-57.
29. Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23: 395-400.
30. Walton CC, Shine JM, Mowszowski L, Gilat M, Hall JM, O'Callaghan C, et al. Impaired cognitive control in Parkinson's disease patients with freezing of gait in response to cognitive load. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122: 653-60.
31. Dirnberger G, Jahanshahi M. Executive dysfunction in Parkinson's disease: a review. *J Neuropsychol* 2013; 7: 193-224.
32. Vandebossche J, Deroost N, Soetens E, Coomans D, Spildooren J, Vercruyse S, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: disturbances in automaticity and control. *Front Hum Neurosci* 2013; 6: 356.
33. Tessitore A, Amboni M, Esposito F, Russo A, Picillo M, Marcuccio L, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 781-7.
34. Shine JM, Matar E, Ward PB, Frank MJ, Moustafa AA, Pearson M, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with functional decoupling between the cognitive control network and the basal ganglia. *Brain* 2013; 136: 3671-81.
35. Hall JM, Shine JM, Walton CC, Gilat M, Kamsma YP, Naismith SL, et al. Early phenotypic differences between Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 604-7.
36. Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Mov Disord* 2013; 28: 1520-33.
37. Holtzer R, Wang C, Verghese J. The relationship between attention and gait in aging: facts and fallacies. *Motor Control* 2012; 16: 64-80.
38. Watson NL, Rosano C, Boudreau RM, Simonsick EM, Ferrucci L, Sutton-Tyrrell K, et al. Executive function, memory, and gait speed decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 1093-100.
39. Ferraye MU, Arduin C, Lhommée E, Fraix V, Krack P, Chabardès S, et al. Levodopa-resistant freezing of gait and executive dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2013; 69: 281-8.
40. Tohgi H, Abe T, Takahashi S, Nozaki Y, Ueno M, Kikuchi T. Monoamine metabolism in the cerebrospinal fluid in Parkinson's disease: relationship to clinical symptoms and subsequent therapeutic outcomes. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 5: 17-26.
41. Moreau C, Delval A, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, Petyt G, et al; for the Parkgait-II Study Group. Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in Parkinson patients undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 589-96.

42. Tamminga HG, Reneman L, Huizenga HM, Geurts HM. Effects of methylphenidate on executive functioning in attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan: a meta-regression analysis. *Psychol Med* 2016; 46: 1791-807.
43. Henderson EH, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JCT, et al. Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 249-58.
44. Millán-Calenti JC, Lorenzo T, Núñez-Naveira L, Buján A, Rodríguez-Villamil JL, Maseda A. Efficacy of a computerized cognitive training application on cognition and depressive symptomatology in a group of healthy older adults: a randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 61: 337-43.

Influence of cognitive impairment on the freezing of gait in non demented people with Parkinson's disease

Introduction. Freezing of gait (FOG) is a motor disturbance usually appearing in advanced Parkinson's disease (PD). Cognitive and executive function seems to play an important role in this phenomenon.

Aim. To investigate if cognitive and kinematic parameters correlate with FOG in PD patients without dementia.

Patients and methods. We conducted an observational cross-sectional study. Participants were classified in two groups: freezers and non-freezers. Clinical information was obtained by Hoehn & Yahr scale, Unified Parkinson's Disease Rating Scale and balance test of Short Physical Performance Battery. Cognitive function was evaluated using Minimental Examination and the Fuld Object Memory Evaluation; executive function was assessed with the Frontal Assessment Battery test. Battery kinematic parameters were assessed by means of gait speed, cadence, stride length and stride time.

Results. Twenty-five participants with PD without dementia completed the evaluation. Statistical significant differences between freezers and non-freezers were found in global cognition ($p = 0.02$), memory ($p = 0.04$), executive function ($p = 0.04$), cadence ($p = 0.02$), stride length ($p = 0.04$) and stride time ($p = 0.01$).

Conclusion. Cognitive parameters may have an important contribution to the manifestation of freezing of gait in PD. These results may have important clinical implications for developing future non-pharmacological and cognitive interventions strategies targeted to PD patients with FOG.

Key words. Cognition. Gait. Motor disturbance. Older people. Parkinson's disease.

