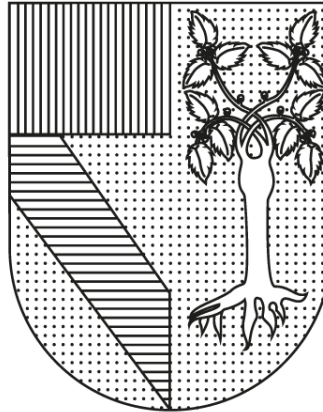


UNIVERSIDAD PANAMERICANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE PSICOLOGÍA



**“DETERIORO COGNITIVO LEVE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
PARKINSON: UN ANÁLISIS DE CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL”**

TESIS PROFESIONAL
QUE PRESENTAN
GONZÁLEZ LLANO MAITANE
TAMÉS BRAVO MARÍA JOSÉ
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTAS EN
NEUROPSICOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS: DR. VÍCTOR HUGO GÁLVEZ ZÚÑIGA
CODIRECTOR DE TESIS: DR. CÉSAR ROMERO REBOLLAR

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO

2023

Índice

Resumen	1
Introducción	2
Marco teórico y antecedentes	4
Enfermedad De Parkinson	4
Criterios Diagnósticos Para Enfermedad De Parkinson	4
Deterioro Cognitivo Leve	6
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	7
Conectividad Funcional	8
Redes De Conectividad Funcional En Estado De Reposo	9
Redes De Conectividad Funcional Y Deterioro Cognitivo Leve	12
Planteamiento del problema	14
Objetivos	15
General	15
Específicos	15
Hipótesis	16
Definición de variables	17
Método	18
Diseño De Estudio	18
Participantes	18
Criterios De Selección De Inclusión Y Exclusión	18
Procedimiento	19
Instrumentos	20
MoCA	20
Imágenes fMRI	20
Adquisición De Imágenes	20
Preprocesamiento De Imágenes	21
Análisis De Datos	22
Aspectos Éticos	23
Resultados	24
Demográficos Y Clínicos	24
Diferencias En Las Redes De Conectividad Funcional	25
Correlación De Redes De Conectividad Funcional Con MoCA Total En EP	27
Discusión	32
Referencias	38
Apéndice	48
Apéndice 1: MoCA	48

Apéndice 2: Parámetros De adquisición De Las Imágenes Del Grupo Control	49
Apéndice: Consentimiento Informado	50

Deterioro cognitivo leve en pacientes con enfermedad de Parkinson: un análisis de conectividad funcional cerebral

Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que implica la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta. Pacientes EP pueden presentar deterioro cognitivo leve (DCL), caracterizado por déficits en varios dominios cognitivos. Biomarcadores basados en imagenología funcional, como son las redes de conectividad funcional en estado de reposo (RCF-ER), podrían ayudar a identificar los cambios de manera temprana asociados al DCL. **Objetivo:** Identificar si existen diferencias en la conectividad funcional en estado de reposo de pacientes EP con y sin DCL y controles, e identificar si existe una correlación con el MoCA total y subdominios con las RCF-ER. **Método:** 25 EP-DCL, 29 EP-CN y 13 controles. Se procesaron las imágenes de resonancia magnética funcional (f-MRI) de los sujetos para obtener el puntaje de conectividad funcional en estado de reposo (CF-ER) de las redes DMN, SAL y CEN. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de la muestra, Anova de una vía, Post-Hoc y correlación de Pearson entre el puntaje MoCA con RCF-ER de los pacientes y los subdominios MoCA con las RCF-ER. **Resultados:** La conectividad de las redes DMN y SAL disminuyó en pacientes EP independiente de su estado cognitivo; el desempeño óptimo en MoCA se relaciona con una adecuada interacción entre regiones de DMN y SAL en la EP; el desempeño ejecutivo y de lenguaje se correlacionó con regiones corticales anteriores y posteriores en pacientes con EP con DCL. **Conclusiones:** MoCA reveló distintos patrones de CF-ER según el estado cognitivo de pacientes EP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, deterioro cognitivo leve, MoCA, conectividad funcional en estado de reposo.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, el cual afecta a millones de personas en el mundo, después del Alzheimer. Se ha visto que un alto porcentaje de personas con EP desarrollan deterioro cognitivo leve (DCL) el cual, puede progresar hacia una demencia durante el curso de su enfermedad. La detección de DCL en pacientes con EP es un gran reto ya que se basa en evaluaciones clínicas y cognitivas aunado a que la etiología y sustrato neurológico sigue siendo poco entendido.

Es de gran relevancia estudiar el cerebro con técnicas de imagen funcional debido a que diversas enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EP, son idiopáticas, es decir de causa desconocida. Por lo tanto, es importante la identificación de biomarcadores que ayuden a determinar de manera temprana los principales mecanismos de neurodegeneración, así como las posibles dianas terapéuticas para dicha enfermedad.

Pacientes EP con el mismo diagnóstico, curso de evolución y gravedad en los síntomas motores, se desempeñan cognitivamente diferente, de manera que algunos presentan DCL y otros una cognición normal esperada para su edad. Este estudio pretende utilizar una técnica de imagen funcional en estado de reposo con un instrumento de tamizaje para la detección del DCL e identificar las diferencias en el sustrato neurológico del desempeño cognitivo de pacientes EP. Específicamente, este estudio pretende investigar la relación entre el Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y tres redes de conectividad funcional en estado de reposo (RCF-ER) asociadas a los procesos cognitivos en pacientes EP con y sin DCL.

En el primer apartado se hace una breve revisión de la EP, su fisiología y los criterios diagnósticos así como los síntomas motores y no motores característicos de la enfermedad. Posteriormente, en esta sección, se aborda el DCL junto con sus criterios y la evaluación del

mismo mediante la prueba de tamizaje MoCA. De igual manera, se habla sobre la conectividad funcional en estado de reposo (CF-ER), los métodos más comunes para extraer las RCF-ER como el análisis de componentes independientes (ICA) y la descripción de cada una de las redes asociadas a la cognición. Este primer apartado, concluye con las RCF-ER de reposo asociado al DCL en EP. En el segundo apartado se reporta el planteamiento del problema junto con la pregunta de investigación. En el tercer apartado se abordan los objetivos tanto generales como específicos. En el cuarto apartado se describen las hipótesis del estudio. En el quinto apartado se describe la definición de las variables tanto conceptual como operacional, así como los niveles de medición. En el sexto apartado se habla sobre el método del estudio, el cual consta del diseño de estudio, participantes, procedimiento, instrumentos y análisis de datos. En el séptimo capítulo se reportan los resultados. El último apartado aborda la discusión de los hallazgos encontrados.

Marco teórico y antecedentes

Enfermedad De Parkinson

La EP es considerada una enfermedad neurodegenerativa clasificada como un trastorno del movimiento (Fereshtehnejad et al., 2015). Se desarrolla por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra *pars compacta* (Figura 1), lo que puede manifestar síntomas motores; así como no motores, como la apatía, depresión, alteraciones del sueño, disfunción autonómica, síntomas sensitivos, etc (Chander et al., 2021). Otros síntomas pueden preceder varios años a las manifestaciones motoras clásicas y, por lo tanto, al diagnóstico de la enfermedad (Marín et al., 2018; Tolsa, Compta y Gaig, 2007).

Figura 1

Disminución dopaminérgica en la sustancia nigra pars compacta en EP



Nota. Adaptado de “Enfermedad de Parkinson” (p.71), por A. E. Gómez, 2007. *Offarm* 26(78).

Criterios Diagnósticos Para Enfermedad De Parkinson

Los criterios diagnósticos de la UK Parkinson Disease Society - Brain Bank, han sido los más aceptados, los cuales incluyen: la bradicinesia-acinesia, el temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural (Gelb, Oliver y Gilman, 1999; Hughes et al., 1992).

- La bradicinesia es el síntoma más común en la EP. Esta se refiere a la lentificación progresiva de los movimientos y abarca las dificultades en la planeación, iniciación y ejecución de tareas que requieran movimientos secuenciales y simultáneos (Rodríguez-Oroz et al., 2009).
- El temblor en reposo de los pacientes con EP suele ser inicialmente unilateral, cesa al realizar movimientos voluntarios o durante el sueño, y afecta generalmente la parte distal de la extremidad (Jankovic, 2008; Massano y Bhatia, 2012).
- La rigidez se evidencia en el aumento de la resistencia durante los diferentes movimientos pasivos de la extremidad como la flexión, extensión o rotación alrededor de una articulación, etc (Broussolle et al., 2007).
- La inestabilidad postural aparece tardíamente en la EP, y es causada por la pérdida de los reflejos (Williams, Watt y Lees, 2006).

Los síntomas neuropsicológicos comúnmente reportados son déficit en orientación espacial, atención, memoria, funciones ejecutivas, visoespacialidad y reducida fluidez verbal (Ferrer et al., 2013). No obstante, un alto porcentaje (80%) de pacientes con EP llega a desarrollar DCL durante el progreso de la enfermedad, el cual representa un déficit cognitivo intermedio entre la cognición normal y la demencia, con síntomas que no son lo suficientemente graves como para afectar considerablemente la capacidad del paciente para funcionar con relativa normalidad en actividades de la vida cotidiana (Wada y Nakashima, 2012; Martínez-Horta y Kulisevsky, 2019).

Deterioro Cognitivo Leve

El concepto de DCL se refiere a sujetos que presentan un déficit de memoria y/o en otro dominio cognitivo, no suficientemente grave como para garantizar el diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor (demencia) (Gallego et al., 2009). La Conferencia de Chicago recomendó la clasificación del DCL en tres subtipos: DCL amnésico, DCL con afectación múltiple y DCL no amnésico (Petersen et al., 2001).

La clasificación adoptada por el grupo internacional de DCL (Winblad et al., 2004 en Rosselli y Ardila, 2012) propone un esquema clasificatorio que se inicia con la decisión de si el paciente presenta un DCL amnésico (alteraciones en la memoria) uno no amnésico (no involucra dificultades en la memoria) y seguidamente se determina si la función cognoscitiva está alterada en un solo dominio, el cual se consideraría como un DCL simple o en varios formando un DCL múltiple (Rosselli y Ardila, 2012).

Los criterios diagnósticos más aceptados han sido propuestos por el grupo de trabajo de la clínica Mayo, los cuales son:

Criterios DCL

- Problemas con la memoria u otra función mental.
- Función mental que se deteriora con el tiempo.
- No se ven afectadas las actividades diarias.
- Las pruebas de desempeño cognitivo presentan un nivel leve de discapacidad para la edad y escolaridad.
- No es un diagnóstico de demencia.

(Mayo Clinic, 2023)

Se ha reportado, que el subtipo de DCL más común en EP es DCL de dominio único no amnésico, seguido del DCL de dominio único amnésico. Sin embargo, entre los diferentes tipos de DCL, la memoria fue el dominio más afectado. Por lo tanto, el deterioro de la memoria representa un aspecto importante del síndrome cognitivo temprano en la EP (Aarsland et al, 2010).

El DCL en EP se correlaciona con la atrofia cerebral en áreas locales como el lóbulo frontal, el lóbulo límbico, el lóbulo temporal medial y los ganglios basales (Gao et al., 2017). Asimismo, se ha reportado que pacientes EP con DCL, inician con un perfil frontosubcortical a medida que avanza la enfermedad aparece un patrón cortical posterior. Por otro lado, la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico de los síntomas motores, sin embargo, la alteración en el circuito dopaminérgico nigroestriatal y sus proyecciones a la corteza frontal se han relacionado a los síntomas frontales en EP (Bocanegra et al., 2014).

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

La Evaluación Cognitiva de Montreal es un tamizaje para la detección de DCL cuya aplicación tiene una duración de 10 a 15 minutos (Sala et al., 2019; Sammer y Lenz, 2020). Incluye la evaluación de 8 dominios cognitivos: atención, concentración, memoria de trabajo, memoria a corto plazo, habilidades visoespaciales, fluidez verbal, lenguaje y funciones ejecutivas. El puntaje máximo a obtener es de 30 puntos, con un punto de cohorte < 26 para sospecha de DCL (sensibilidad de 90% y especificidad de 87%) (Pedraza et al., 2014). Niveles de MoCA por debajo de 20 puntos en pacientes con deterioro de la memoria se han asociado con una disfunción en actividades de la vida cotidiana (Durant et al., 2016 en Sammer, 2020). Se ha

reportado que las puntuaciones del MoCA de los adultos mayores parecen estar relacionados con la gravedad de la atrofia cortical de la sustancia gris (Del Brutto et al., 2015 en Sammer, 2020; Ramirez Garcia et al., 2022).

De acuerdo a lo reportado acerca de las pruebas de tamizaje estas deben de ser específicas, donde se logre determinar la probabilidad de padecer un deterioro cognitivo a partir de la puntuación que se obtenga comparando esta puntuación con las normas de referencia (Cullen et al., 2007 en Ostrosky et al., 2023). Deben de ser de rápida y fácil administración (entre 5 y 30 minutos) e interpretación y con un proceso de rápida (Ardila y Ostrosky, 2012 en Ostrosky et al 2023). Si bien, el MoCA cumple con cada una de las características mencionadas, es importante recalcar que una de sus limitaciones es que no considera la dimensión de funcionalidad o independencia en actividades de la vida diaria, necesarias para el diagnóstico del DCL. De igual forma, se ha reportado que en general, los puntajes obtenidos en las pruebas de tamizaje no resultan un método totalmente satisfactorio para reconocer la presencia de DCL, pues este requiere el análisis clínico que considere factores como la edad, escolaridad y cultura de los pacientes valorados (Ostrosky-Solís, López-Arango, & Ardila, 2000, en González y Ostrosky, 2018).

Conectividad Funcional

Este trabajo pretende identificar el sustrato neurológico del DCL en pacientes con EP mediante el análisis de conectividad funcional cerebral. La conectividad funcional es definida como la coherencia temporal de los patrones de actividad neuronal que emergen de regiones cerebrales anatómicamente separadas (Friston et al., 1995 en Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019). La señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (*BOLD*, por sus siglas en inglés)

proporciona un vínculo entre la actividad neuronal que surge durante el procesamiento de la información y la intensidad de la señal de imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional (*fMRI*, por sus siglas en inglés), (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).

En comparación con estudios de *fMRI* basados en tareas, un abordaje por estado de reposo permite identificar simultáneamente diferentes redes funcionales, lo que mejora las posibilidades de detectar alteraciones de conectividad en diversas poblaciones, ya que *RS-fMRI* no requiere que los sujetos realicen ninguna tarea específica mientras la adquisición de imágenes se lleva a cabo (Wang y Wintermark, 2018).

Durante la última década, los investigadores han evaluado las oscilaciones espontáneas de la señal BOLD en estado de reposo, tanto en el cerebro sano como en el patológico, revelando la presencia de RCF-ER espacialmente distribuidas durante esta condición (Fox y Raichle, 2007). El análisis de componentes independientes (ICA) es uno de los métodos más comunes para extraer e identificar de forma separada las redes de conectividad funcional de imágenes *fMRI* adquiridas durante el estado de reposo. Particularmente, el análisis ICA no depende de una suposición previa, es decir, no requiere seleccionar previamente una o varias regiones de interés (ROI), ni elaborar una hipótesis *a priori* para seleccionar las ROI, ya que ICA evalúa la distribución espacial de la coherencia de las señales BOLD en todos los vóxeles cerebrales, extrayendo las redes según esta señal (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).

Redes De Conectividad Funcional En Estado De Reposo

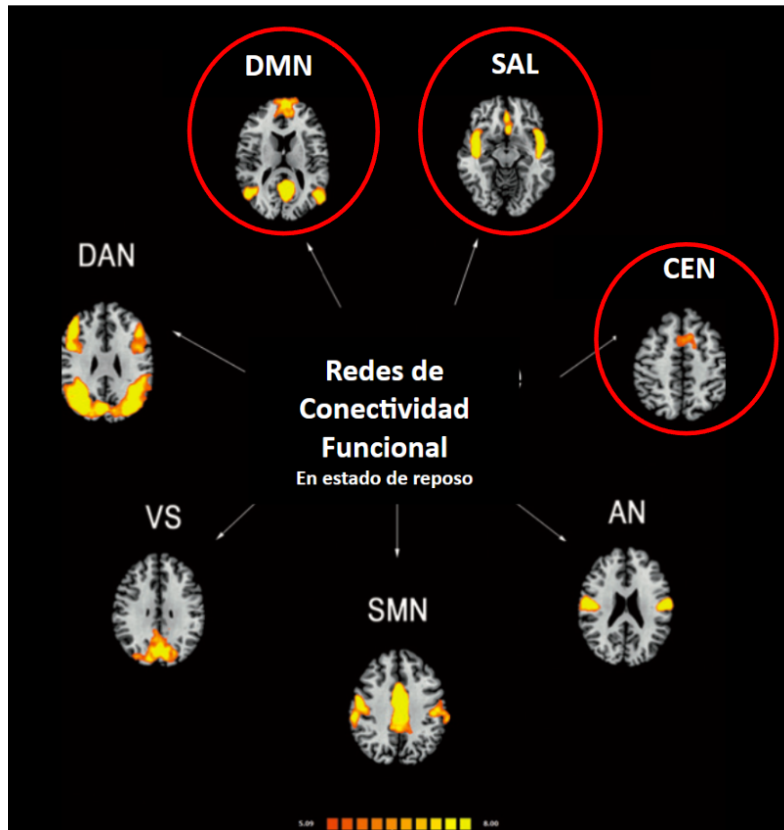
Particularmente, mediante el análisis ICA se ha logrado caracterizar las redes de conectividad funcional, clasificándolas en:

- La red de modo por defecto (DMN), la cual está involucrada en la introspección, la divagación mental, la memoria episódica activa y se desactiva durante el comportamiento dirigido a un objetivo específico. Abarca principalmente las cortezas precuneus y cingulada posterior, el parietal bilateral inferior-lateral y frontal ventromedial (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).
- La red de saliencia (SAL), encargada de detectar y responder a eventos conductualmente sobresalientes, abarca principalmente la corteza cingulada anterior dorsal y las ínsulas bilaterales (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).
- La red central ejecutiva (CEN), esta participa en el control ejecutivo y la función de la memoria de trabajo y opera en las áreas mesiofrontales, incluidas las cortezas cingulada anterior y paracingulada (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).
- La red sensoriomotora (SMN), la cual participa en el control ejecutivo y la función de la memoria de trabajo y opera en la corteza primaria sensoriomotora, área motora suplementaria y área secundaria sensoriomotora (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).
- La red de atención dorsal (DAN), involucrada en la orientación voluntaria (de arriba hacia abajo) y la atención selectiva. Las áreas parietal superior y frontal superior, incluidos el surco intraparietal y los campos oculares frontales, son las áreas corticales más afectadas (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).
- En la red auditiva (AN), involucra a la corteza auditiva primaria derecha e izquierda, la circunvolución de Heschl, la circunvolución temporal superior lateral y la corteza insular posterior (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).

- En la red visual (VS) las áreas corticales involucradas son principalmente la circunvolución occipital lateral y superior, así como la circunvolución lingual (Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).

Figura 2.

Redes canónicas



Nota. DMN (red de modo por defecto), SN (red de saliencia), CEN (red central ejecutiva), SMN (red sensoriomotora), DAN (red de atención dorsal), AN (red auditiva), VS (red visual). Adaptado de “Functional Connectivity signatures of Parkinson's disease” (p.638), por A. Tessitore., M. Cirillo., R. De Micco, 2019, *Journal of Parkinson 's disease*, 9(4).

En este estudio, se explorarán las redes DMN, SAL y CEN, basándonos en el modelo de triple cognición descrito por (Menon, 2011), el cuál toma en cuenta estas tres redes de conectividad, las cuales han demostrado alteración en enfermedades neurodegenerativas incluyendo la EP.

Redes De Conectividad Funcional Y Deterioro Cognitivo Leve

Tessitore et al., 2012, en una cohorte de pacientes con EP en etapa temprana sin DCL, medidos por Mini Mental State Examination (MMSE) y el Frontal Assessment Battery (FAB), identificaron una conectividad disminuida en regiones parietal inferior bilateral y temporal medial derecho dentro de la DMN, que se correlacionó positivamente con el rendimiento cognitivo.

Baggio et al, 2015 en un estudio de análisis de conectividad basada en ICA, con 34 sujetos con EP-DCL, 31 EP sin DCL y 38 controles, los pacientes con DCL fueron medidos por MMSE, sus hallazgos reportaron una mayor conectividad en la red DMN en regiones occipito-parietales medial y lateral en EP con DCL en comparación con controles.

Gorges et al., 2015; Amboni et al., 2015; Hou et al., 2018, estudiaron la conectividad funcional de pacientes con EP con DCL y sin DCL, sus hallazgos demostraron una conectividad disminuida dentro de la red DMN.

En un estudio de Aracil-Bolaños et al 2019 se estudiaron a 57 pacientes con EP (34 con EP-CN y 19 EP-DCL) donde se evaluó el desempeño cognitivo aplicando subtests de baterías neuropsicológicas donde se correlacionaron los resultados cognitivos y la conectividad en las redes DMN, SAL y CEN; obteniendo resultados significativos en la red DMN en EP-CN entre el precuneus izquierdo y derecho así como en la corteza cingulada posterior bilateral. En EP-DCL

se reconocieron correlaciones con el desempeño cognitivo y la corteza prefrontal medial (CPM) bilateral, así como ínsula anterior (IA) bilateral y giro supramarginal (GSM) bilateral. Dentro de la red SAL, en el grupo de pacientes sin DCL, encontraron una conectividad alta en la ínsula anterior izquierda (IAI) y la ínsula anterior derecha (IAD) y regiones supramarginales, mientras que en el grupo de pacientes con DCL encontraron una correlación alta en corteza prefrontal medial izquierda (CPMI) y corteza prefrontal medial derecha (CPMD), también se encontró una disminución entre IAI e IAD y entre GSMI y GSMD.

Planteamiento del problema

Se reporta que la pérdida en la conectividad funcional cerebral antecede a la degeneración estructural, lo cual podría identificar de forma temprana el declive cognitivo en diversas enfermedades neurodegenerativas y por ende, realizar una mejor intervención para reducir los síntomas. Se propone que algunas RCF-ER, como DMN, SAL y CEN, podrían utilizarse para la detección y monitoreo temprano del DCL, incluso antes de ser diagnosticado. Por ejemplo, se ha reportado que en pacientes con EP-DCL las alteraciones de las redes DMN y SAL son significativas (Amboni et al., 2018; Diez-Cirarda et al., 2018; Zhan et al., 2018; Aracil-Bolaños., et al 2019), lo que respalda su potencial para ser consideradas como un biomarcador específico con fines pronósticos. Sin embargo, son pocos los estudios que combinan el uso de estas redes con instrumentos de tamizaje cognitivo sensibles a la detección de DCL en pacientes con EP.

Por lo tanto, este proyecto explorará la relación que tiene el instrumento de tamizaje MoCA con las RCF-ER de pacientes EP con y sin DCL. Lo anterior, nos conduce a dos preguntas: i) ¿Existen diferencias en las redes DMN, SAL y CEN en pacientes EP con y sin DCL? ii) ¿Existe una relación entre las redes DMN, SAL y CEN y el desempeño cognitivo medido por MoCA y sus subdominios en pacientes con EP con y sin DCL?

Objetivos

General

Comparar la conectividad DMN, SAL y CEN de pacientes EP con y sin DCL, e identificar su relación con el desempeño MoCA en pacientes EP.

Específicos

1. Caracterizar las diferencias en la conectividad de las redes DMN, CEN y SAL entre pacientes EP con y sin DCL y controles.
2. Correlacionar la conectividad de las redes DMN, CEN y SAL con el desempeño cognitivo total medido por MoCA en pacientes EP con y sin DCL.
3. Correlacionar la conectividad de las redes DMN, CEN y SAL en los subdominios cognitivos medidos por MoCA (orientación, atención, memoria, lenguaje, visuoespacial y ejecutivo) en pacientes EP con y sin DCL.

Hipótesis

Hipótesis general:

MoCA revela distintos patrones de conectividad funcional en estado de reposo según el estado cognitivo de pacientes EP.

Hipótesis específicas por objetivo:

1. Las redes DMN, CEN y SAL presentarán una disminución de la conectividad funcional en pacientes EP con sospecha de DCL en comparación con sujetos sanos y pacientes con EP sin DCL.
2. La conectividad funcional de las redes DMN, CEN y SAL se asocia con el puntaje global MoCA en ambos grupos de pacientes.
3. La conectividad funcional de las redes DMN, CEN y SAL se asocia con los subdominios medidos por MoCA en ambos grupos de pacientes.

Definición de variables

Tabla 1

Definición de variables

Variable	Definición		Nivel de medición	Instrumento
	Conceptual	Operacional		
Enfermedad de Parkinson	Trastorno neurodegenerativo caracterizado por la presencia de 2 a 4 síntomas principales, temblor en reposo, bradicinecia, rigidez, e inestabilidad postural (Neri-Nani, 2017).	UPDRS-I evalúa los aspectos no motores de la vida diaria; UPDRS-II evalúa los aspectos motores de la vida diaria informados por los sujetos; UPDRS-III, evalúa los síntomas motores (Goetz et al., 2008).	Ordinal	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)
Deterioro cognitivo leve	Grado de déficit cognitivo cuya severidad resulta insuficiente para cumplir criterios de demencia ya que no presentan un compromiso esencial en las actividades de la vida diaria (Pose y Manes, 2010).	Se emplea la prueba de tamizaje MoCA para evaluar el estado cognitivo la cual confirma o descarta la sospecha de DCL. Consta de doce tareas agrupadas en ocho secciones: visuoespacial/ ejecutivo, denominación, memoria, atención, lenguaje, abstracción, recuerdo diferido y orientación. (Nasreddine et al., 2005).	Escalar	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
Conectividad funcional en estado de reposo	Es la coherencia temporal de los patrones de actividad neuronal que emergen de regiones cerebrales anatómicamente separadas, donde el sujeto no realiza una tarea implícita o está dormido dentro del resonador (Friston, et al., 1995 en Tessitore, Cirillo y De Micco, 2019).	Se emplea el ICA para analizar la CF, se utilizaran las tres RCF-ER asociadas a la cognición. Estas son la red DMN, la red SAL, la red CEN.	Escalar	Análisis de componentes independientes (ICA)

Método

Diseño De Estudio

Es un estudio original, de tipo transversal de casos y controles. El área de investigación es Neuropsicología con una línea de investigación en neurociencias cognitivas. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Neurociencias Cognitivas y Desarrollo, Escuela de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Panamericana, Campus CDMX.

Participantes

Las imágenes y datos clínicos de pacientes con EP de este estudio fueron obtenidos del programa “Parkinson's progression markers initiative” (PPMI) (<http://www.ppmi-info.org/>), cuya base está conformada de 2,310 participantes. Además, se obtuvieron las imágenes de 13 controles sin sospecha de alteraciones neurológicas o psiquiátricas de tres centros nacionales de investigación.

Criterios De Selección De Inclusión Y Exclusión

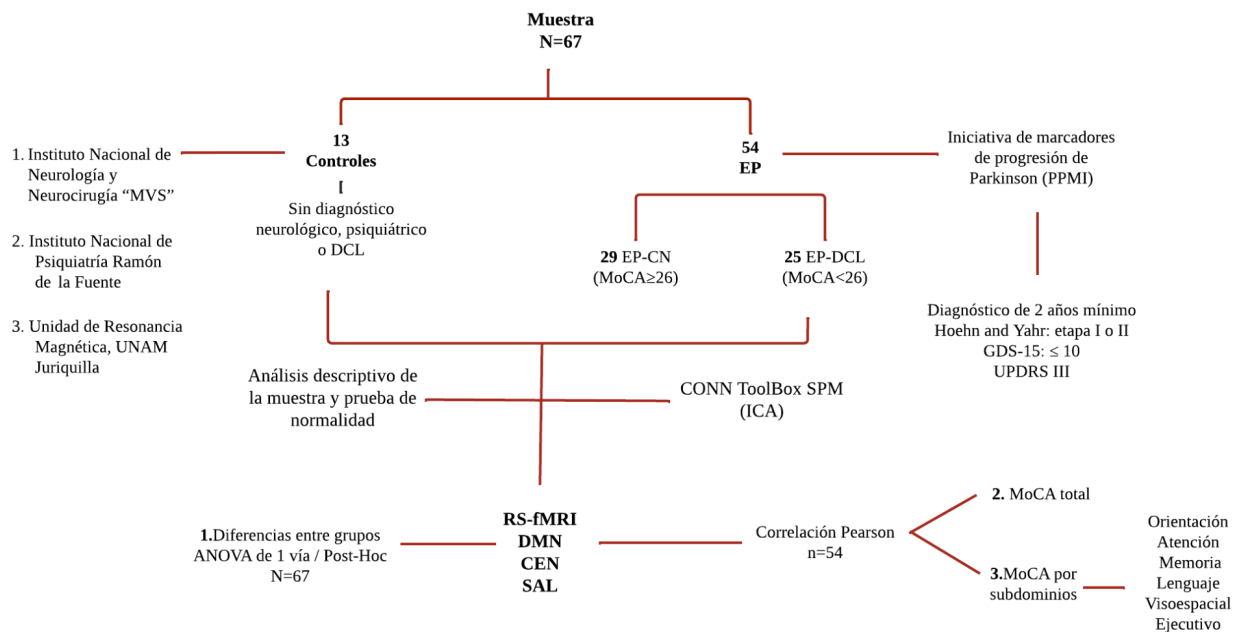
Se requirió que los pacientes con EP con sospecha de DCL (EP-DCL) cumplieran con el diagnóstico de DCL definido por el nivel I (*Task Force Criteria*), del Grupo de Trabajo de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS). Los pacientes de EP con cognición normal debían satisfacer un MoCA superior a 26 puntos y, a la par, no cumplir con el diagnóstico de DCL definido por el nivel I (*Task Force Criteria*) de la MDS. Finalmente, los controles reclutados no contaban con ningún diagnóstico neurológico o psiquiátrico y sus imágenes fMRI contaban con parámetros semejantes a las imágenes de los pacientes.

Procedimiento

Se seleccionaron los datos clínicos e imágenes fMRI de 67 participantes. Se conformaron 3 grupos: EP-DCL (n = 25), EP-CN (n = 29) y controles (n = 13). Se procesaron las imágenes de fMRI de cada participante para obtener el puntaje de CF correspondiente a las redes DMN, SAL y CEN. Posteriormente, se realizó un análisis comparativo de la CF entre los 3 grupos. Finalmente, se realizaron correlaciones de Pearson para explorar la potencial asociación entre el puntaje MoCA total y el puntaje por subdominios MoCA con las redes DMN, SAL y CEN de los pacientes (Figura 3).

Figura 3

Diseño del estudio



Nota: EP-CN, enfermedad de Parkinson con cognición normal; EP-DCL, enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; GDS, Geriatric Depression Scale; ICA, análisis de componentes independientes; DMN, red de modo por defecto; CEN, red central ejecutiva; SAL, red de saliencia.

Instrumentos

MoCA

MoCA es un instrumento de tamizaje que explora el desempeño cognitivo global. Está constituido por 8 dominios cognitivos cuyas tareas se califican con 0 o 1, arrojando una puntuación máxima de 30 puntos. El punto de cohorte para sospecha de DCL es menor a 26 y su aplicación tiene una duración de 10 a 15 minutos. Presenta una sensibilidad de 90% y especificidad de 87% (Nasreddine et al., 2019) (Apéndice 1).

Además de utilizar el puntaje global, también se puede obtener el puntaje por 6 distintos subdominios: i) orientación, ii) atención, iii) memoria, iv) lenguaje, visoespacial, vi) funciones ejecutivas. El subdominio de orientación incluye 6 preguntas orientadas (6 puntos); el subdominio de atención incluye los ítems de prueba Trail Making Task B (1 punto), dígitos en progresión y regresión (2 puntos), resta de siete en siete (3 puntos) y detección de estímulo (1 punto); el subdominio de memoria incluye el recuerdo de cinco palabras (5 puntos); el subdominio de lenguaje incluye nombrar objetos (3 puntos) y repetición de oraciones (2 puntos); el subdominio de visoespacial incluye dibujo de reloj (3 puntos) y copia de cubo (1 punto); el subdominio de funciones ejecutivas incluye fluidez verbal (1 punto) y abstracción (2 puntos) (Nasreddine et al., 2019; Gluhm et al., 2013).

Imágenes fMRI

Adquisición De Imágenes

Las imágenes de los grupos de pacientes con EP se adquirieron utilizando un escáner MRI 3 teslas *Siemens Trio trim*. La adquisición anatómica T1 consistió en una secuencia tridimensional MP-RAGE (*Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo*); TR = 2,300 ms;

TE= 2.98 ms; matriz de adquisición de 256 x 240; tamaño de vóxel = 1 x 1 x 1 mm³; número de rebanadas = 176; flip angle = 9°; orientación de la adquisición sagital. Las imágenes funcionales T2* se adquirieron utilizando una secuencia eco planar (*EPI*); TR = 2,400 ms; TE = 25 ms; matriz de adquisición 68 x 66; 210 volúmenes; número de rebanadas = 40; tamaño del voxel = 3.3 x 3.3 x 3.3 mm³; flip angle = 80°; orientación de la adquisición axial. Los parámetros de las imágenes del grupo control se presentan en el apéndice 2.

Durante la adquisición de fMRI, los sujetos en todos los grupos recibieron instrucciones de mantener los ojos cerrados, no pensar en nada en particular y permanecer despiertos. Se realizaron cinco escaneos ficticios al comienzo de cada adquisición funcional para permitir que la magnetización alcance un estado estable.

Preprocesamiento De Imágenes

Para el preprocesamiento de las imágenes funcionales en estado de reposo, se utilizó el programa CONN-toolbox versión 18.b (<http://web.conn-toolbox.org>), implementado en MatLab. Lo primero que se realizó fue compensar el número de volúmenes funcionales descartando los primeros 5 volúmenes, para obtener un tiempo de exploración similar para el análisis rs-fMRI entre grupos, lo que dio como resultado un tiempo de exploración total equivalente de 290 segundos. Posteriormente, se realizó el *pipeline* de preprocesamiento realizando los siguientes pasos: i) realineado funcional tomando como referencia el primer volumen del registro y posteriormente se realizó *unwarp* para la corrección del movimiento; ii) identificación de valores atípicos; iii) segmentación directa funcional y normalización, donde el volumen funcional medio se estimó en realineamiento y *unwrap* de la imagen anatómica en T1 sin procesar, además, se normalizó al espacio estándar MNI y se segmentó por tejido (materia gris, materia blanca y

líquido cefalorraquídeo), dando como resultado un tamaño de vóxel de 2 mm para datos funcionales y 1 mm para datos anatómicos; iv) finalmente, se realizó el suavizado funcional. Después del preprocesado, se realizó el *denoising pipeline* donde se eliminaron los efectos fisiológicos residuales, el movimiento del sujeto y otros posibles factores de confusión o valores atípicos de la señal BOLD. Después, en el análisis de primer nivel, se definieron todas las medidas de conectividad funcional disponibles en CONN para cada sujeto y cada condición experimental. Finalmente, en el análisis de segundo nivel, se seleccionaron las RCF-ER de interés (DMN, SAL y CEN), para la definición del modelo lineal general y marco de prueba de hipótesis para calcular estadísticas a nivel de grupo (Nieto- Castanon, 2020).

Análisis De Datos

Los datos obtenidos en el preprocesamiento se integraron en una base elaborada en el software SPSS versión 27.0, con el fin de obtener los datos demográficos de los grupos de pacientes EP. Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra y prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, se realizó un análisis estadístico de ANOVA de una vía con el fin de comparar las RCF-ER seleccionadas (DMN, SAL y CEN) entre los tres grupos, utilizando una prueba Post-Hoc Tukey para identificar las diferencias intragrupos. Posteriormente, se realizaron correlaciones de Pearson entre el puntaje total de MoCA y los puntajes de conectividad promedio de las RCF-ER, tomando en cuenta una significancia de .05. Finalmente, se realizaron correlaciones de Pearson entre el puntaje de cada subdominio con la conectividad funcional de cada nodo acorde a cada RCF-ER, tomando en cuenta una significancia de .01. Todos los análisis de correlación por subdominio se corrigieron por método Bonferroni.

Aspectos Éticos

Todas las imágenes fMRI, así como las distintas bases clínicas son anónimas, por lo que no es posible identificar o contactar directamente a los participantes del estudio. Lo cual, protege en sentido estricto su identidad.

Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito acorde al centro de investigación donde se reclutó y evaluó al paciente. Debido a que los datos e imágenes se obtuvieron del programa de “Parkinson 's progression markers initiative” (PPMI) (<http://www.ppmi-info.org/>), no se cuenta con los consentimientos informados de los participantes.

El estudio general de PPMI fue aprobado por la Junta de Revisión de Sujetos de Investigación de la Universidad de Rochester, y cada centro de investigación aprobó el protocolo por medio de una junta de revisión institucional. Los participantes dieron su consentimiento informado por escrito acorde al centro de investigación donde se reclutó y evaluó a cada paciente (Apéndice 3).

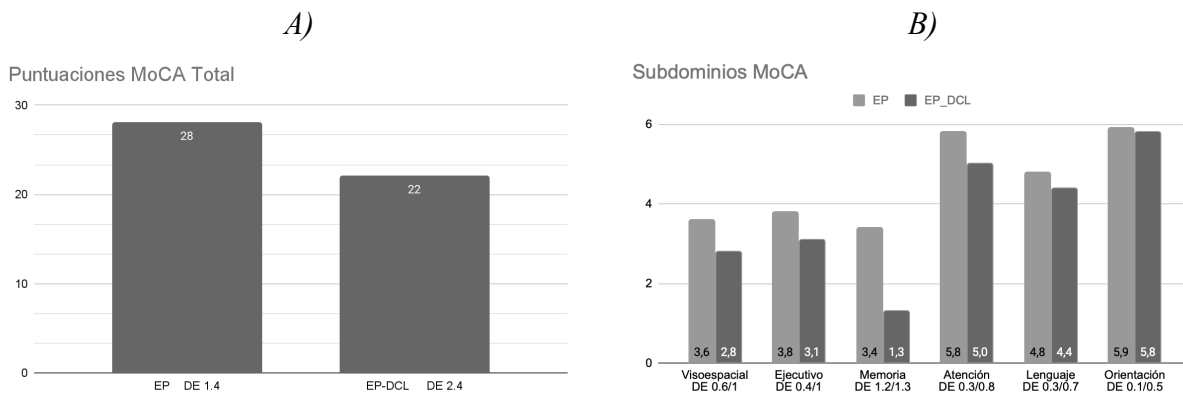
Resultados

Demográficos Y Clínicos

Los resultados demográficos entre pacientes EP, mostraron características homogéneas, la única diferencia fue en el estado cognitivo, siendo significativamente menor el puntaje MoCA en EP-DCL en comparación al grupo EP-CN ($p < .000$) (Figura 4A). A la par, se compararon los subdominios del MoCA entre ambos grupos (Figura 4B). No hubo diferencias en las demás variables (Tabla 2). La comparación por subdominios MoCA, entre pacientes EP, sugiere que el tipo de DCL presentado por el grupo EP-DCL es amnésico multidominio (Aarsland., et al, 2010) (Figura 4B).

Figura 4

Puntuaciones MoCA



Nota: A) MoCA Total. B) MoCA por subdominios. Resultados se muestran en media y DE= desviación estándar. EP-CN, enfermedad de Parkinson sin deterioro cognitivo leve; EP-DCL, enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve.

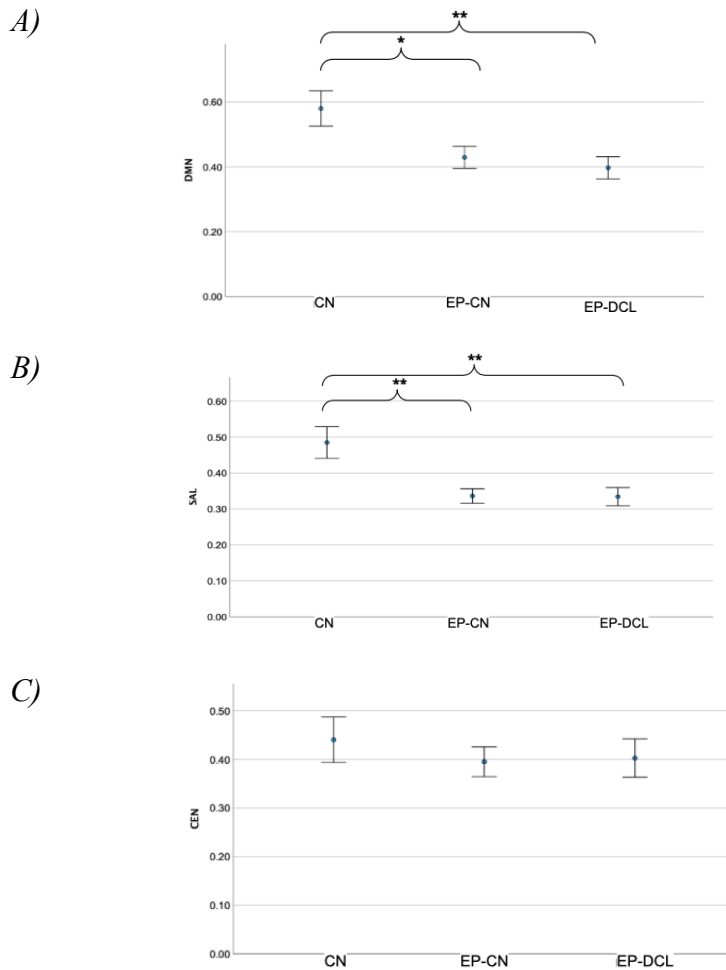
Tabla 2.*Datos demográficos y clínicos*

	EP-CN (media ± DE)	EP-DCL (media ± DE)
n	29	25
Edad (años)	64.1 ± 6.5	66.1 ± 5.4
Género (mujeres:hombres)	(17:12)	(21:5)
Duración enfermedad (años)	2.3 ± 1.3	2.0 ± 1.6
Edad de inicio (años)	61.7 ± 6.6	64.6 ± 5.9
UPDRS-III	22.6 ± 11.0	21.3 ± 12.6
Puntaje H & Y	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.6
0	0 (0%)	2 (8%)
1	9 (31%)	4 (16%)
2	19 (65.5%)	18 (72%)
3	1 (3.4%)	1 (4%)
LEDD (mg)	215.6 ± 219.0	247.4 ± 189.6
GDS-15	4.9 ± 1.0	5.5 ± 1.8
normal (0-4)	10 (34.4%)	6 (24%)
Depresión leve (5-8)	19 (65.5%)	19 (76%)
Modified Schab Daily Living	89.1 ± 5.8	89.4 ± 6.9

Nota: UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; H &Y, Hoehn & Yahr; LED, Dosis diaria equivalente de levodopa; GDS-15, Geriatric Depression Scale; EP-CN, enfermedad de Parkinson sin deterioro cognitivo leve; EP-DCL, enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve.

Diferencias En Las Redes De Conectividad Funcional

Se identificó una reducción significativa de la red DMN de pacientes EP-CN ($.48 \pm DE = .16$) y pacientes EP-DCL ($.39 \pm DE = .17$) en comparación al grupo control ($.57 \pm DE = .19$; $p < .040$ y $p < .012$, respectivamente). A la par, se identificó una reducción significativa de la red SAL de pacientes EP-CN ($.31 \pm DE = .10$) y pacientes EP-DCL ($.31 \pm DE = .12$) en comparación al grupo control ($.46 \pm DE = .15$; $p < .002$ y $p < .003$, respectivamente) (Figura 5).

Figura 5*Diferencias en las redes de conectividad funcional*

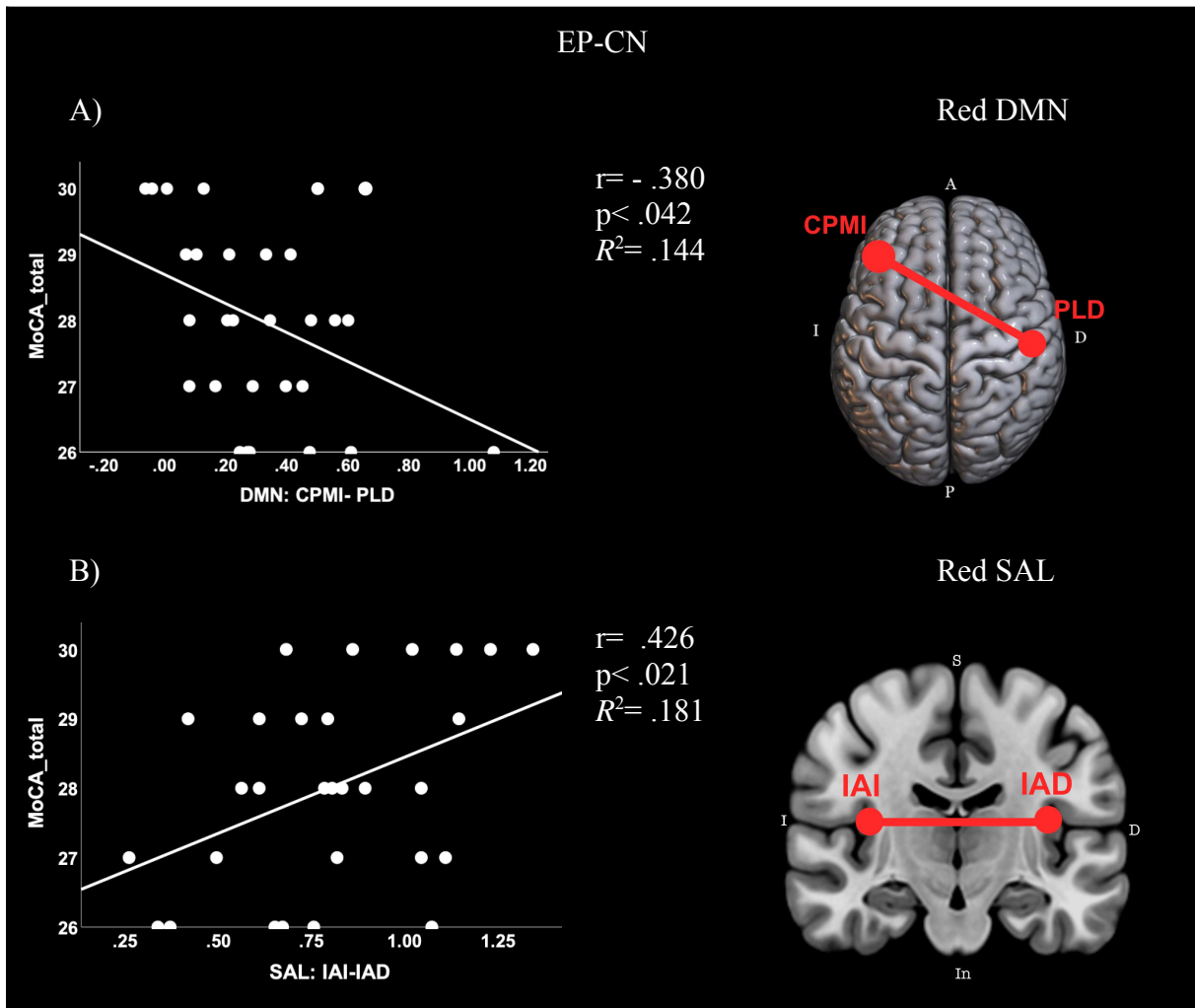
Nota: A) Conectividad DMN entre grupos; Controles - EP-CN: $p < .040$ ($.150 \pm .060$), Controles - EP-DCL: $p < .012$ ($.182 \pm .062$). B) Conectividad SAL entre grupos; Controles - EP-CN: $p < .002$ ($.148 \pm .042$), Controles - EP-DCL: $p < .003$ ($.150 \pm .043$). C) Conectividad CEN entre grupos. CN, control; EP-CN, enfermedad de Parkinson sin deterioro cognitivo leve; EP-DCL, enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve; *, $< .05$; **, $< .01$.

Correlación De Redes De Conectividad Funcional Con MoCA Total En EP

Los resultados no mostraron correlaciones significativas entre la conectividad promedio de las redes y el MoCA total de cada grupo. Por consiguiente, se analizó la conectividad por nodos de cada una de las redes con las puntuaciones totales del MoCA de los grupos con EP. En el grupo de EP-CN, se identificó una correlación negativa entre el nodo de la red DMN que va de la corteza prefrontal medial izquierda (CPMI) hacia el parietal lateral derecho (PLD) con MoCA total ($r = - .38$; $p < .042$) (Figura 6A). A su vez, se identificó una correlación positiva entre el nodo de la red SAL que va de la ínsula anterior izquierda (IAI) hacia la ínsula anterior derecha (IAD) con el mismo puntaje ($r = .42$; $p < .021$) (Figura 6B). En el grupo EP-DCL, se identificaron dos correlaciones positivas en nodos de la red SAL y MoCA Total: de ínsula anterior izquierda (IAI) hacía giro supramarginal derecho (GSMD) ($r = .416$; $p < .038$) (Figura 7A); de giro supramarginal izquierdo (GSMI) hacia el giro supramarginal derecho (GSMD) ($r = .57$; $p < .003$) (Figura 7B).

Figura 6

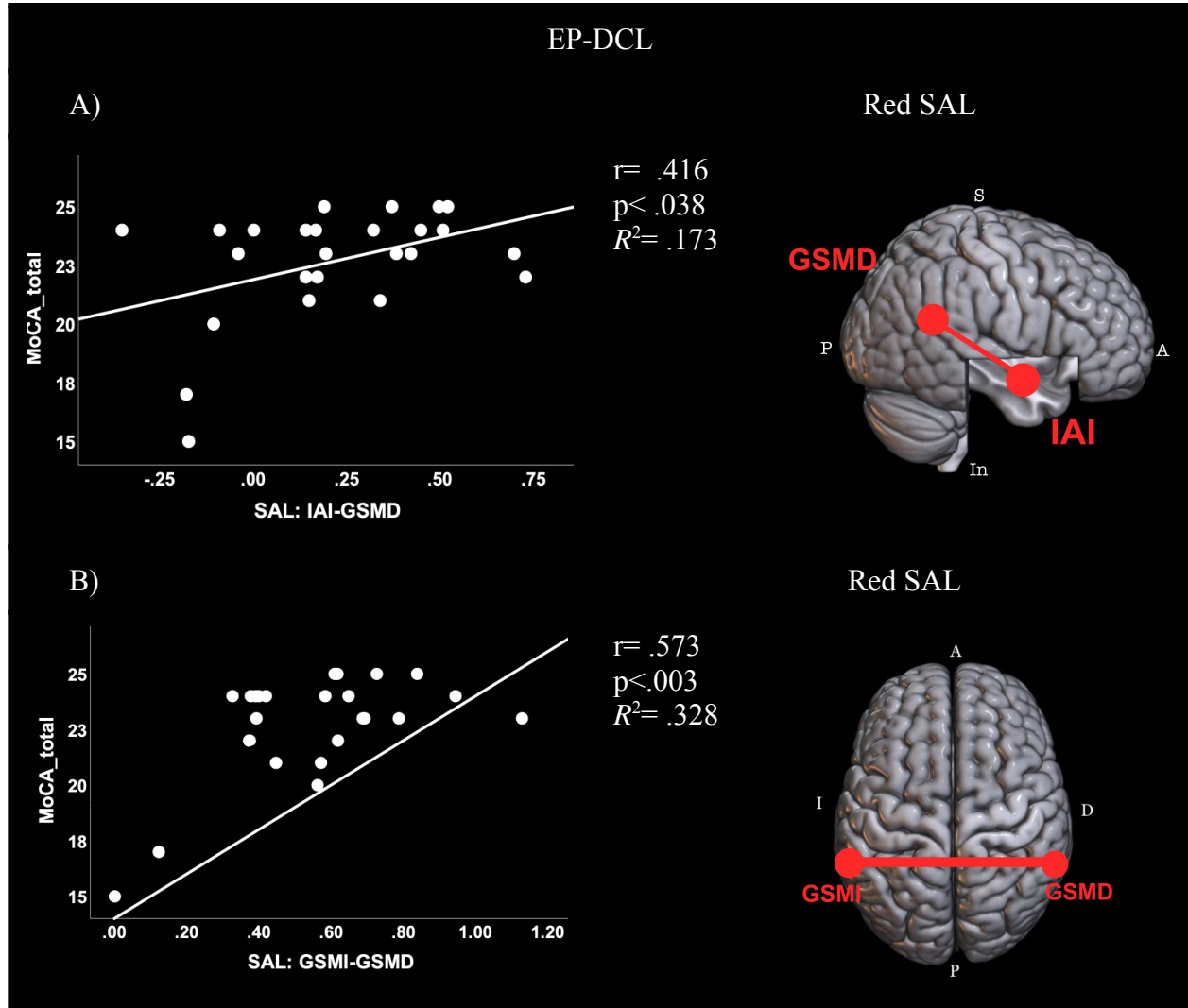
Correlación de nodos de las redes de conectividad con MoCA de EP-CN.



Nota: A) Red de modo por defecto con MoCA Total B) Red de saliencia con MoCA Total. EP-CN, enfermedad de Parkinson con cognición normal; DMN, red de modo por defecto; SAL, red de saliencia; CPMI, corteza prefrontal medial izquierda; PLD, parietal lateral derecho; IAI, ínsula anterior izquierda; IAD, ínsula anterior derecha; r, coeficiente de correlación de Pearson; A, anterior; P, posterior; I, izquierdo; D, derecho; S, superior; I, inferior.

Figura 7

Correlación de nodos de las redes de conectividad con MoCA de EP-DCL.



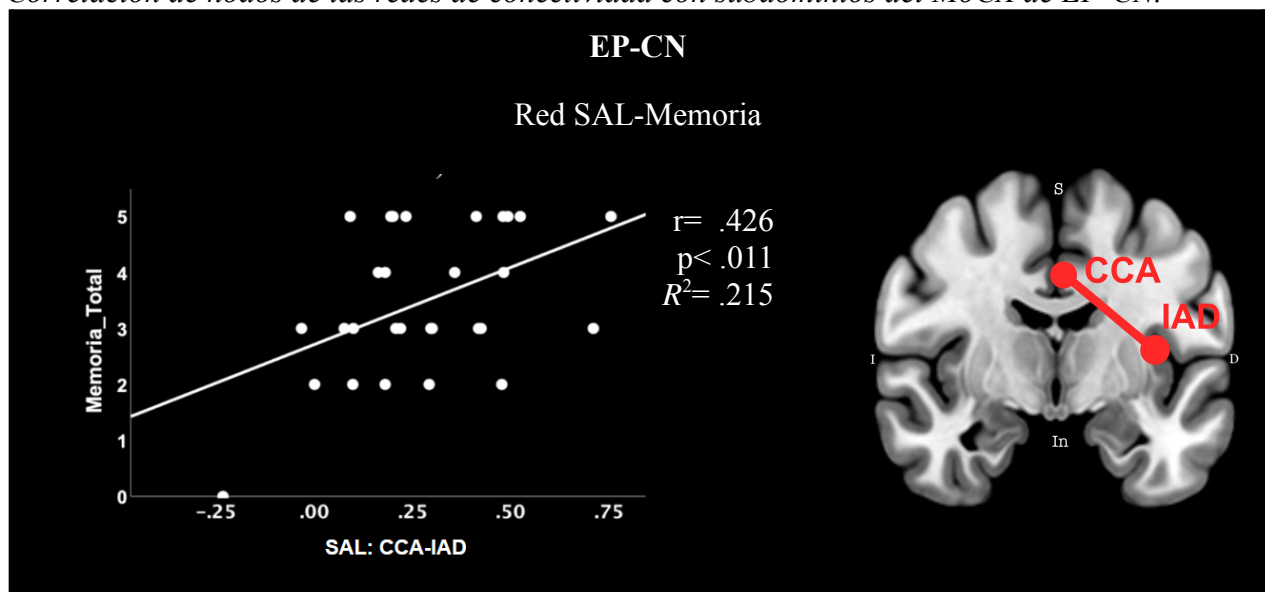
Nota: A) Red de saliencia con MoCA Total. B) Red de saliencia con MoCA total. EP-DCL, enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve; DMN, red de modo por defecto; SAL, red de saliencia; GSMD, giro supramarginal derecho; IAI, ínsula anterior izquierda; GSMI, giro supramarginal izquierdo; r, coeficiente de correlación de Pearson; A, anterior; P, posterior; I, izquierdo; D, derecho; S, superior; In, inferior.

Correlación Redes De Conectividad Funcional Con Subdominios MoCA En EP

En el grupo de EP-CN se identificó una correlación positiva entre el nodo de la corteza cingulada anterior (CCA) hacia ínsula anterior derecha (IAD), de la red SAL, con el subdominio de memoria ($r = .42$; $p < .011$) (Figura 8).

Figura 8

Correlación de nodos de las redes de conectividad con subdominios del MoCA de EP-CN.

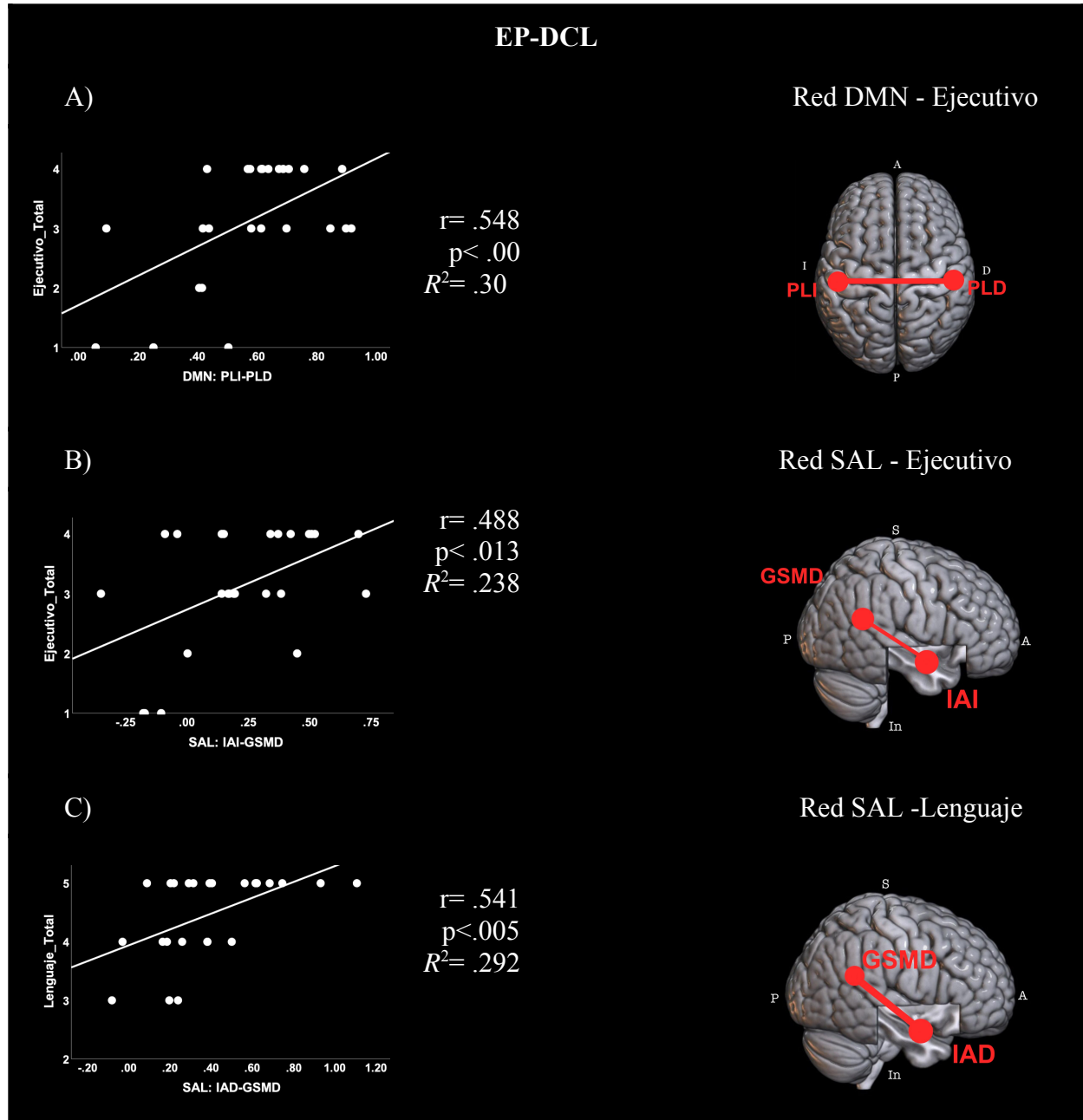


Nota: EP-CN, enfermedad de Parkinson con cognición normal; SAL, red de saliencia; IAD, ínsula anterior derecha; CCA, corteza cingulada anterior; r, coeficiente de correlación de Pearson; I, izquierdo; D, derecho; S, superior; In, inferior.

En el grupo EP-DCL se identificaron tres correlaciones positivas: I) De parietal lateral izquierdo (PLI) hacia parietal lateral derecho (PLD), de la red DMN, con el subdominio ejecutivo ($r = .54$; $p < .005$) (Figura 9A); II) de ínsula anterior izquierda (IAI) hacia giro supramarginal derecho (GSMD), de la red SAL, con en el subdominio ejecutivo ($r = .48$; $p < .013$) (Figura 9B); III) de ínsula anterior derecha (IAD) hacia giro supramarginal derecho (GSMD) con en el subdominio lenguaje ($r = .54$; $p < .005$), también de la red SAL (Figura 9C).

Figura 9

Correlación de nodos de las redes de conectividad con subdominios del MoCA de EP-DCL.



Nota. A) Red de modo por defecto con subdominio ejecutivo. B) Red de saliencia con subdominio ejecutivo. C) Red de saliencia con subdominio lenguaje. EP-DCL, enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve; DMN, red de modo por defecto; SAL, red de saliencia; PLD, parietal lateral derecho; PLI, parietal lateral izquierdo; GSMD, giro supramarginal derecho; IAI, ínsula anterior izquierda; IAD, ínsula anterior derecha; r, coeficiente de correlación de Pearson; A, anterior; P, posterior; I, izquierdo; D, derecho; S, superior; In, inferior.

Discusión

El trabajo identificó las diferencias en la conectividad funcional en estado de reposo de las redes DMN, SAL y CEN entre grupos de pacientes EP con CN y DCL además de un grupo control. Posteriormente, en el grupo de pacientes, estas mismas redes se correlacionaron con el desempeño global de MoCA y sus subdominios. Encontrando lo siguiente: I) Disminución significativa de la conectividad en DMN y SAL en los pacientes con EP independientemente de su estado cognitivo. II) En pacientes con EP-CN, se encontró una correlación negativa entre nodos de la red DMN con puntaje total MoCA, mientras que nodos de la red SAL mostraron una correlación positiva con este instrumento; no obstante, en pacientes EP-DCL solo se encontró una correlación positiva entre nodos de la red SAL con puntaje total MoCA. III) Finalmente, en pacientes EP-DCL se encontró una correlación positiva entre los subdominios ejecutivo y de lenguaje del MoCA con regiones corticales anteriores y posteriores de la red DMN y SAL.

La conectividad DMN y SAL disminuye en pacientes EP independiente de su estado cognitivo. Los análisis de comparación de varianza mostraron una disminución estadísticamente significativa, tanto en DMN como en SAL, en pacientes con EP-CN y EP-DCL en comparación al grupo control; no obstante, entre ambos grupos de pacientes no se encontraron diferencias en estas redes. A la par, no hubo diferencias significativas en la conectividad de la red CEN entre los 3 grupos. Si bien hay estudios que reportan una asociación entre el declive cognitivo con alteraciones en la DMN en pacientes con EP (Van Eimeren et al., 2009; Tinaz, Schendan y Stern, 2008; Van den Heuvel, Hulshoff, 2010; Rektorova et al., 2012; Lebedev et al., 2014; Madhyastha et al., 2015; Gorges, 2015), otros han reportado que la DMN está disminuida en pacientes EP con cognición normal (Christopher, 2014; Tessitore, Crillo y De Micco, 2019). Por lo tanto, nuestros resultados son concordantes con estos últimos estudios, sugiriendo que la reducción en esta red

podría estar mayormente vinculada con síntomas de la EP y no (exclusivamente) con el DCL. Ya que, a medida que los síntomas motores avanzan, depósitos de β -amiloide empiezan a acumularse en regiones posteriores correspondientes a la red DMN (Aracil-Bolaños et al., 2019). A la par, se infiere que la reducción en la conectividad SAL, identificada en ambos grupos de pacientes, se vincula al inicio de las alteraciones estriatales. Lo anterior, debido a que el agotamiento de la dopamina ocurre en paralelo entre el cuerpo estriado y la ínsula (Monchi et al., 2007; Sheline y Raichle, 2013), ya que, estructuralmente, las neuronas del cuerpo estriado están altamente interconectadas con las neuronas de la corteza insular (Chikama et al., 1997), un nodo importante de la red SAL. A nivel fisiopatológico, los cambios en esta estructura se asocian a depósitos anormales en alfa sinucleína, lo cual se vincula con el estadio 3 de Braak (Braak et al., 2006b en Bruke et al., 2008). Por lo tanto, la disminución de la conectividad SAL en pacientes con EP revelaría alteraciones tempranas en ambas estructuras, perjudicando su función en la coordinación de interacciones con otras redes cerebrales como la red DMN (Menon y Uddin, 2010).

El desempeño óptimo en MoCA depende de una adecuada interacción entre regiones de las redes DMN y SAL en la EP. En EP-CN, los nodos de la red DMN, específicamente CPMI a PLD, mostraron una correlación negativa con las puntuaciones de MoCA, mientras que los nodos de la red SAL, como IAI a IAD, mostraron una correlación positiva con estas mismas puntuaciones. Caso contrario con los pacientes EP-DCL, donde no se observó correlación alguna con la red DMN. Estos resultados se asemejan con el rendimiento cognitivo asociado a una disminución en la conectividad parietal inferior a temporal medial, dentro de la red DMN, reportada en una cohorte de pacientes EP sin deterioro cognitivo (Tessitore et al., 2012). Asimismo, la relación inversa del rendimiento en MoCA global con la conectividad DMN y SAL

también es reveladora, pues sugiere que el rendimiento global MoCA podría ser un indicador cognitivo que refleje una adecuada interacción entre ambas redes ya que, en cerebros adultos sanos, la conectividad en SAL aumenta mientras que en DMN se suprime en presencia de estímulos externos (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2003; Fox et al., 2005), es decir, para una cognición óptima se requiere del acoplamiento inverso de SAL y DMN, hecho que no fue encontrado en nuestra cohorte de pacientes EP-DCL. Sin embargo, la correlación positiva entre las regiones del GSMD e IAI con las puntuaciones MoCA de los pacientes EP-DCL es similar a la informada en estudios con pacientes EP con DCL y demencia (Aracil-Bolaños et al., 2019; Wolters et al., 2019). Lo anterior, sugiere que la elevada conectividad entre estas regiones de la red SAL es consecuencia de un mecanismo cerebral compensatorio del GSMD para corregir el declive cognitivo (Wolters et al., 2019; Chen et al., 2017).

El desempeño ejecutivo y de lenguaje se asocia a regiones corticales anteriores y posteriores en pacientes con EP con DCL. Se encontró una correlación entre el subdominio ejecutivo de MoCA con la conectividad del GSMD a IAI (SAL) y el subdominio de lenguaje con el GSMD a IAD (también de SAL) en pacientes EP-DCL. En este mismo grupo, también se identificó una correlación con el subdominio ejecutivo y la conectividad de regiones parietales bilaterales (DMN), lo que refleja un involucramiento de regiones corticales, tanto anteriores como posteriores, con ambos subdominios. Curiosamente, los resultados anteriores no se identificaron en el grupo EP-CN, sugiriendo un patrón de conectividad funcional diferente al de pacientes con cognición normal. Por lo tanto, a pesar de que muchos déficits ejecutivos se vinculan con alteraciones en regiones prefrontales, las diferencias en la conectividad funcional y los subdominios de MoCA, entre nuestros grupos de pacientes, parece estar más cercana a la hipótesis del síndrome dual (Pagonabarraga et al., 2008; Kehagia, Barker y Robbins, 2013). Esta

hipótesis establece que pacientes con EP pueden presentar dos patrones diferentes de deterioro cognitivo: un síndrome ejecutivo frontoestriatal anterior, más común en etapas tempranas de la enfermedad y con una tasa de evolución baja hacia la demencia; y un síndrome cortical más posterior, que se ha relacionado con un pronóstico de declive cognitivo más acelerado (Williams-Gray et al., 2007; Tessitore, Cirillo, y De Micco, 2019). Además, nuestros resultados en EP-DCL sugieren que el deterioro cognitivo no solo involucra bucles frontoestriatales sino que también está asociado con cambios significativos a nivel de la ínsula anterior y áreas conectadas con el giro supramarginal derecho. Lo anterior, fue revelado por las correlaciones entre la conectividad de estas regiones con los subdominios ejecutivo y del lenguaje, resultados que también han sido reportados en estudios recientes, donde la conectividad funcional de GSMD e ínsula en pacientes EP con DCL también correlacionó con el desempeño ejecutivo (Aracil-Bolaños, 2019; Wolters et al., 2019). Por lo tanto, más allá de las alteraciones cognitivas asociadas a la red DMN en pacientes con EP (Baggio et al., 2015; Hou et al., 2018; Gorges et al., 2015; Amboni et al., 2015), nuestros resultados entre los subdominios MoCA y RCF-ER se suman a la evidencia que apunta a que el deterioro cognitivo también está asociado con las alteraciones en las redes que subyacen a regiones corticales fronto-parietales (Lewis et al., 2003; Lebedev et al., 2014; Caminiti et al., 2015; Aracil-Bolaños et al., 2019)

Limitaciones

La edad de los participantes en el grupo control, tuvo una media menor a los grupos de pacientes con EP. Además, no se pudo controlar la variable escolaridad dentro de nuestros participantes, si bien MoCA controla el efecto de escolaridad otorgando un punto (escolaridad <12 años), también se ha reportado que los instrumentos de tamizaje cognitivo son susceptibles a un menor rendimiento debido a una baja escolaridad (Hernández y Salvador, 2013). Es importante recalcar que, durante la adquisición de imágenes, algunos pacientes se encontraban en periodo de medicación “*off*” y otros en “*on*”. Si bien, estudios reportan que la terapia dopaminérgica podría tener un efecto en la integridad de la DMN en pacientes con EP, estos cambios no mejoran el desempeño cognitivo (Rektorová et al., 2012). Por último, no se pudo controlar si los participantes estaban dormidos o no durante la adquisición de imágenes.

Para futuras investigaciones, se propone contemplar no solo grupos de pacientes que presenten el diagnóstico de DCL sino también considerar agruparlos según el subtipo de DCL que presenten, con el objetivo de identificar las diferencias en la arquitectura funcional acorde al tipo de DCL.

Conclusiones

La comparación y correlación de RCF-ER permitió asociar el desempeño MoCA global, y sus subdominios, con las redes DMN y SAL de pacientes con EP. En general, la conectividad de las redes DMN y SAL disminuye en pacientes EP independiente de su estado cognitivo. Además, el desempeño global óptimo en MoCA depende de una adecuada interacción entre regiones de DMN y SAL en la EP. Finalmente, el desempeño de los subdominios ejecutivo y de lenguaje se asocia a regiones corticales anteriores y posteriores en pacientes con EP con DCL.

Lo anterior, sugiere que MoCA, además de detectar sospecha de DCL, permite identificar indirectamente una arquitectura de conectividad funcional diferenciada entre pacientes EP con y sin DCL.

Referencias

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Amboni, M., Tessitore, A., Esposito, F., Santangelo, G., Picillo, M., Vitale, C., Giordano, A., Erro, R., de Micco, R., Corbo, D., Tedeschi, G., Barone, P. (2015). Resting-state Functional Connectivity Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson 's Disease. *J Neurol*, 262(1), 425-434.
- Aracil-Bolaños, I., Sampedro, F., Marín-Lahoz, J., Horta-Barba, A., Martínez-Horta, S., Botí, M., Pagonabarraga, J. (2019). A divergent breakdown of neurocognitive networks in Parkinson 's disease mild cognitive impairment. *Human brain mapping*, 40(11), 3233-3242.
- Baggio, H.C., Segura, B., Sala-Llonch, R., Marti, M. J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Junque, C. (2015). Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson 's disease. *Human brain mapping*, 36(1), 199-212.
- Bocanegra, Y., Trujillo-Orrego, N., Pineda, D. (2014). Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Rev Neurol*, 59(12), 555-569.
- Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., Xie-Brustolin, J., Pollak, P., Goetz, C.G. (2007). Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Movement Disorders*, 22(7), 909-914.
- Burke, R. E., Dauer, W. T., & Vonsattel, J. P. G. (2008). A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 64(5), 485-491.

- Caminiti, S.P., Siri, C., Guidi, L., Antonini, A., Perani, D. (2015). The neural correlates of spatial and object working memory in elderly and Parkinson's disease subjects. *Behav. Neurol*, 2015(10), 1-10.
- Chandler, J. M., Nair, R., Biglan, K., Ferries, E. A., Munsie, L. M., Changamire, T., Patel, N. (2021). Characteristics of Parkinson's Disease in Patients with and without Cognitive Impairment. *Journal of Parkinson's Disease*, 11(1), 1381-1392.
- Chen, B., Wang, S., Sun, W., Shang, X., Liu, H., Liu, G., Fan, G. (2017). Functional and structural changes in gray matter of parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *European journal of radiology*, 93(1), 16-23.
- Chikama, M., McFarland, N. R., Amaral, D. G., & Haber, S. N. (1997). Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *Journal of Neuroscience*, 17(24), 9686-9705.
- Christopher, L., Koshimori, Y., Lang, A. E., Criaud, M., & Strafella, A. P. (2014). Uncovering the role of the insula in non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Brain*, 137(8), 2143-2154.
- Christopher, L., Marras, C., Duff-Canning, S., Koshimori, Y., Chen, R., Boileau, I., ... & Strafella, A. P. (2014). Combined insular and striatal dopamine dysfunction are associated with executive deficits in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Brain*, 137(2), 565-575.
- Díez-Cirarda, M., Strafella, A.P., Kim, J., Peña, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A., Ibarretxe-Bilbao, N. (2018). Dynamic functional connectivity in Parkinson 's disease

- patients with mild cognitive impairment and normal cognition. *Neuroimage Clin*, 17(1), 847-855.
- Fereshtehnejad, S.M., Shafieesabet, M., Rahmani, A., Delbari, A., Lökk, J. (2015). Medium-to-high prevalence of screening-detected parkinsonism in the urban area of Tehran, Iran: data from a community-based door-to-door study. *Neuropsychiatric Disorder Treatment*, 11(1), 321-332.
- Ferrer, O., Soto, M. C., Ferre, Y., Ferrer, A., Ferrer, Y., Hernández, A., Noguera, O. (2013). Alteraciones cognitivas en pacientes con la enfermedad de Parkinson. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 14(5), 237-242.
- Fox, M. D., Raichle, M.E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8(1), 700-711.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), 9673-9678.
- Gallego, M. L., Ferrándiz, M. H., Garriga, O. T., Nierga, I. P., López-Pousa, S., & Franch, J. V. (2009). Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer Real Invest Demenc*, 43(1), 4-11.
- Gao, Y., Nie, K., Huang, B., Mei, M., Guo, M., Xie, S., ... & Wang, L. (2017). Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology. *Neuroscience Letters*, 658, 121-132.
- Gelb, D.J., Oliver, E., Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arc Neurol*, 56(1), 33-39.

- Gluhm, S., Goldstein, J., Brown, D., Van Liew, C., Gilbert, P. E., & Corey-Bloom, J. (2013). Usefulness of the Montreal cognitive assessment (MoCA) in Huntington's disease. *Movement Disorders, 28*(12), 1744-1747.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., & LaPelle, N. (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society, 23*(15), 2129-2170.
- Gómez, A. E. (2007). Enfermedad de Parkinson. *Offarm, 26*(78), 70-78
- González, M. G., Ostrosky, F. (2018). Deterioro Cognitivo en Pacientes con Enfermedad de Parkinson. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias. 18*(3), 19-27.
- Gorges, M., Mueller, H. P., Lulé, D., Pinkhardt, E. H., Ludolph, A. C., Kassubek, J., & LANDSCAPE Consortium. (2015). To rise and to fall: functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging, 36*(4), 1727-1735.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the national academy of sciences, 100*(1), 253-258.
- Hernández, L.M., Salvador, J. (2013). Análisis del desempeño cognitivo de los enfermos con Parkinson: Importancia del nivel educativo. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq, 33* (118), 245-255.

- Hou, Y., Wei, Q., Ou, R., Yang, J., Song, W., Gong, Q., & Shang, H. (2018). Impaired topographic organization in cognitively unimpaired drug-naïve patients with rigidity-dominant Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, *56*(1), 52-57.
- 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *55*(3), 181-184.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(4), 368-376.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., Robbins, T. W. (2013). Cognitive impairment in Parkinson's disease: the dual syndrome hypothesis, *Neurodegener Dis*, *11* (2), 79–92.
- Lebedev, A. V., Westman, E., Simmons, A., Lebedeva, A., Siepel, F. J., Pereira, J. B., Aarsland, D. (2014). Large-scale resting state network correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease and related dopaminergic deficits. *Front. Syst. Neurosci*, *8*(1), 45.
- Lewis, S.J.G., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., Owen, A.M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry, *J. Neurosci*, *23* (15), 6351–6356.
- Madhyastha, T.M., Askren, M.K., Zhang, J., Leverenz, J.B., Montine, T.J., Grabowski, T.J. (2015). Group comparison of spatiotemporal dynamics of intrinsic networks in Parkinson's disease. *Brain: J. Neurol*, *138* (9), 2672–2686.
- Marín, D., Carmona, H., Ibarra, M., Gámez, M. (2018). Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Univ Ind Santander Salud*, *50*(1), 79-92.
- Martinez-Horta, S., Kulisevsky, J. (2019). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *126*(7), 897-904.

- Massano, J., Bhatia, K.P. (2012). Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(6), 1-16.
- Mayo Clinic (8 de febrero de 2023). *Deterioro cognitivo leve - Diagnóstico y tratamiento*. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/mild-cognitive-impairment/diagnosis-treatment/drc-20354583>
- Menon, V., Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain structure and function*, 214(1), 655-667.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483-506.
- Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., & Strafella, A. P. (2007). Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*, 130(1), 233-244.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Jeffrey, L., Cummings, MD, & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2019). "The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment": Corrigendum. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(9), 1991.
- Neri-Nani, G. A. (2017). Síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. *Neurología, neurocirugía y psiquiatría*, 45(2), 45-50.

- Nieto-Castanon, A. (2020). CONN. Functional Connectivity Toolbox. Recuperado el 15 de mayo 2020, de: <https://web.conn-toolbox.org/home>
- Ostrosky, F., Lozano, A., González, G., Torres, I., González, J., Pérez, M. (2023). Batería Computarizada para valoración neuropsicológica a distancia. *Rev. Chil. Neuropsicol.* 17(1), 42-47.
- Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(7), 998-1005.
- Pedraza, O. L., Sánchez, E., Plata, S. J., Montalvo, C., Galvis, P., Chiquillo, A., Y Arévalo-Rodríguez, I. (2014). Puntuaciones del MoCA y el MMSE en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia en una clínica de memoria en Bogotá. *Acta Neurológica Colombiana*, 30(1), 22-31.
- Petersen R.C., Doody, R., Kurz A., Mohs, R.C., Morris, J.C. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58(12), 1985-92.
- PPMI. (2021). *The Study That Could Change Everything*. Parkinson's Progression Markers Initiative. Retrieved agosto 6, 2022, from <https://www.ppmi-info.org>
- Pose, M. A., Manes, F. (2010). Mild Cognitive Impairment. *Acta Neurol Colomb*, 25(3), 7-12.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the national academy of sciences*, 98(2), 676-682.

- Ramirez-Garcia, G., Gálvez, V., Diaz, R., Campos-Romo, A., & Fernandez-Ruiz, J. (2022). Montreal Cognitive Assessment (MoCA) performance in Huntington 's disease patients correlates with cortical and caudate atrophy. *PeerJ*, *10*, e12917.
- Rektorová, I., Krajcovicova, L., Marecek, R., & Mikl, M. (2012). Default mode network and extrastriate visual resting state network in patients with Parkinson's disease dementia. *Neurodegenerative Diseases*, *10*(4), 232-237.
- Rodriguez-Oroz. M.C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., et al. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* *8*(12), 1128-1139.
- Rosselli, M., Ardila, A. (2012). Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias.* *12*(1), 151-162.
- Sala, G., Inagaki, H., Ishioka, Y. L., Masui, Y., Nakagawa, T., Ikebe, K., ... & Gondo, Y. (2019). Psychometric properties of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A comprehensive investigation. *Swiss Journal of Psychology*, *79*(3-4), 155–161.
- Sammer, G., Lenz, E. (2020). The Montreal Cognitive Assessment (MOCA) and brain structure. *GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, *33*(2), 101.
- Sheline, Y. I., Raichle, M. E. (2013). Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, *74*(5), 340-347.
- Tessitore, A., Cirillo, M., & De Micco, R. (2019). Functional connectivity signatures of Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease*, *9*(4), 637-652.
- Tessitore, A., Esposito, F., Vitale, C., Santangelo, G., Amboni, M., Russo, A., ... & Tedeschi, G. (2012). Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*, *79*(23), 2226-2232.

- Tinaz, S., Schendan, H.E., Stern, C.E. (2008). Fronto-striatal deficit in Parkinson's disease during semantic event sequencing. *Neurobiol. Aging* 29(3), 397-407.
- Tolsa, E., Compta, Y., Gaig, C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 13(1). 2-7.
- Van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B., Strafella, A.P. (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol*, 66(7), 877–883.
- Van den Heuvel, M.P., Hulshoff Pol, H.E. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534.
- Wada, K., Nakashima, K. (2012). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Nerve*, 64(1), 1365-1375.
- Wang, H., Wintermark, M. (2018). Resting-State Functional MRI: Everything that Nonexperts Have Always Wanted to Know. *AJNR Am H Neuroradio*, 29(8), 1390-1399.
- Williams, D., Watt, H., Lees, A. (2006). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(4), 468-473.
- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E. G., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787-1798.
- Wolters, A. F., van de Weijer, S. C., Leentjens, A. F., Duits, A. A., Jacobs, H. I., Kuijf, M. L. (2019). Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: a meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 62(1), 16-27.

Zhan, Z. W., Lin, L. Z., Yu, E. H., Xin, J. W., Lin, L., Lin, H. L., Pan, X. D. (2018). Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(10), 897-905.

Apéndice 2: Parámetros De adquisición De Las Imágenes Del Grupo Control**Tabla 3.***Parámetros anatómicos y funcionales de las imágenes del grupo control.*

		Instituto de Neurobiología, UNAM (n=2)	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (n=5)	Instituto Nacional de Psiquiatría (n=6)
<i>Anatómica</i>	TR/TE	8.2 ms/3.2 ms	2200 ms/2.5 ms	7 ms/3.5 ms
	Matriz de adquisición	256 x 256	256 x 256	240 x 240
	Tamaño del voxel	1 x 1 x 1 mm ³	.98 x .98 x 1 mm ³	1 x 1 x 1 mm ³
	Número de rebanadas	176	176	180
<i>Funcional</i>	TR/TE	2000 ms/35 ms	3000 ms/32 ms	2000 ms/35 ms
	Matriz de adquisición	128 x 128	64 x 64	128 x 128
	Tamaño de voxel	2 x 2 x 4 mm ³	3 x 3 x 3.75 mm ³	1.78 x 1.78 x 4
	Número de rebanadas	35	48	35
	Número de volúmenes	240	124	150

Nota: n, muestra; TR, tiempo de repetición; TE, tiempo eco.

Apéndice: Consentimiento Informado



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

Título del protocolo: **Conectividad funcional cerebral en pacientes con evolución clínica temprana de la enfermedad de Huntington, utilizando imagenología por resonancia magnética**

Responsables del protocolo:

Fecha:

Dr. Aurelio Campos Romo
UNAM

Unidad Periférica de Neurociencias

Psic. Víctor Hugo Gálvez Zúñiga

56 06 38 22ext.1096

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no de manera voluntaria, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como Consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar dudas respecto a lo que se realizará en el estudio. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

Procedimientos a realizarse

Se realizará una evaluación clínica contemplando el estado cognitivo, afectivo y motor. A su vez, se le pedirá realizar, en una pantalla sensible al tacto, una tarea relacionada a toma de decisiones. Finalmente, se llevará a cabo el estudio no invasivo de resonancia magnética, en el cual se le pedirá que permanezca en el interior de la máquina por un promedio de 30 min.

Justificación del estudio

La incorporación de nuevas tecnologías de análisis de imágenes obtenidas con resonancia magnética funcional permitirá un estudio más completo de la degeneración cerebral. La caracterización global del patrón neurodegenerativo aportará información para futuros proyectos, como el investigar qué tienen de particular las regiones afectadas que las hace susceptibles a ser dañadas específicamente por la mutación de este gen.

Objetivo del estudio

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene el objetivo de identificar las redes neuronales afectadas al inicio de la enfermedad.

Beneficios del estudio

La exploración cognitiva, afectiva y conductual es totalmente gratuita al igual que el estudio de imagen por resonancia, del cual se le hará entrega de un disco con todas las imágenes que podrá utilizar para fines propios. Todo lo anterior, nos permitirá profundizar en el entendimiento del estado de la conectividad en las redes neuronales que se afectan en estadios tempranos de la enfermedad de Huntington, lo cual podrá predecir con mayor precisión la progresión de la neurodegeneración y apoyar al diseño de posibles tratamientos que conduzcan a frenar el avance de la enfermedad.

Mi participación es libre y voluntaria y tengo toda la libertad de no continuar en el estudio si así lo considero, lo cual no afectará en absoluto mi atención en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS".

Nombre y firma del participante: _____ Teléfono: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el consentimiento informado: _____