



**Procesamiento del Lenguaje de Acción en la Enfermedad de Parkinson Idiopática:
Efecto de la Estimulación Eléctrica Transcraneal**

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE PSICÓLOGO

Presentado por:

Jeimy Tatiana Angulo Gallego

Rubén Darío Yepes Giraldo

Universidad del Valle

Instituto de Psicología

Grupo de Investigación Clínica en Psicología, Neuropsicología y Neuropsiquiatría

Santiago de Cali

2019



**Procesamiento del Lenguaje de Acción en la Enfermedad de Parkinson Idiopática:
Efecto de la Estimulación Eléctrica Transcraneal**

Jeimy Tatiana Angulo Gallego

Rubén Darío Yepes Giraldo

Directora:

Diana María Alejandra Suárez García, Psc. Esp. MsC.

Universidad del Valle

Instituto de Psicología

Grupo de Investigación Clínica en Psicología, Neuropsicología y Neuropsiquiatría

Santiago de Cali

2019

Agradecimientos

A Dios, quien nos permitió conquistar cada adversidad y transformarla en una oportunidad de aprendizaje.

A nuestra alma mater, que ha sido la base para nuestra formación, el desarrollo de nuestro conocimiento, la transformación de nuestras ideas y la comprensión del mundo desde otra perspectiva.

A nuestros familiares, quienes con amor forjaron nuestro camino y nos apoyaron de manera incondicional.

A nuestros amigos, por su lealtad y acompañamiento durante el desarrollo de nuestro trabajo.

A nuestra mentora, por la confianza depositada, su apoyo, comprensión y enseñanza durante todo este proceso, ya que sin su compañía no hubiésemos logrado la consecución de nuestro objetivo.

Finalmente, agradecemos a cada una de las personas que de una u otra forma contribuyeron a la culminación de este proceso investigativo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: OBJETIVOS	6
1.1 Objetivo general	6
1.2 Objetivos específicos	6
CAPÍTULO II: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	7
2.1 Enfermedad de Parkinson	7
2.2 Evolución histórica de la EPi	9
2.3 Fisiopatología de la EPi	10
2.4 Clasificación de la EPi	11
2.5 Sistemas funcionales afectados en la EPi	13
2.6 Lenguaje de Acción y EPi	13
2.7 Tratamientos tradicionales para el manejo de la EPi	18
2.7.1 Farmacológico	19
2.7.2 Terapéutico	21
2.7.3 Quirúrgico	21
2.8 Tratamientos actuales para el manejo de la EPi	22
2.8.1 Estimulación Magnética Transcraneal - TMS	23
2.8.2 Estimulación Transcraneal de Corriente Directa - tDCS	24
2.8.2.1 Mecanismos de acción	25
2.8.2.2 Parámetros de estimulación	26
2.8.2.3 Aplicabilidad clínica	27
2.8.2.4 Aplicabilidad clínica en EPi.	30
2.8.2.4.1 Aplicabilidad en síntomas motores de EPi	30
2.8.2.4.2 Aplicabilidad en síntomas no motores de EPi	38
3.1 Pregunta de investigación	54
3.2 Hipótesis de investigación	54
3.3 Diseño de investigación	54
3.4 Variables	54
3.4.1. Variable dependiente	54
3.4.2. Variable independiente	55

3.5 Método	55
3.6 Población	56
3.7 Criterios de inclusión	56
3.8 Criterios de exclusión para todos los grupos	56
3.9 Instrumentos	57
3.9.1 Evaluación clínica, neurológica y psiquiátrica	57
3.9.3 Dimensión funcional	57
3.9.4 Dimensión Cognitiva	57
3.10 Análisis estadístico	58
3.11 Procedimiento	59
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	61
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	65
5.1 Limitaciones del estudio	68
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	70
CAPÍTULO IV: REFERENCIAS	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la Enfermedad de Parkinson Hoehn & Yahr (1967)	11
Tabla 2. Criterios de diagnóstico del DCL en EPi según la Sociedad de Trastornos del Movimiento	12
Tabla 3. Aplicabilidad clínica de tDCS en EPi	44
Tabla 4. Frecuencia y porcentajes de las características sociodemográficas	61
Tabla 5. Puntajes de los grupos en el Ineco Frontal Screening y el Addenbrooke's Cognitive Examination-revisado – Dimensión cognitiva	62
Tabla 6. Puntajes de los grupos en la Escala de Depresión Geriátrica (EDGY)- Dimensión Emocional	63
Tabla 7. Puntajes de los grupos en la Escala Hoehn y Yahr, Lawton y Brody e Índice de Barthel - Dimensión Funcional	63
Tabla 8. Tiempos de respuesta tarea de aprendizaje controlado Picture Word Test	64

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud OMS (2015) señala que en la actualidad la esperanza de vida ha aumentado de manera significativa, muchas personas pueden concebir hoy en día una vida hasta los setenta años o más, lo cual representa una serie de posibilidades de desarrollo no solo personal sino social, sin embargo, un factor determinante para la calidad de vida es la salud. Dentro de sus cifras, indica que “entre 2015 y 2050, la proporción de la población mundial con más de 60 años pasará de 900 millones hasta 2000 millones, lo cual representa un aumento del 12% al 22%” (OMS, 2015).

Siendo la salud un factor determinante para el desarrollo integral de este grupo etario, es importante el reconocimiento de aquellas afecciones que se presentan al llegar a este rango de edad y que inciden negativamente en la calidad de vida de los adultos mayores. Dentro de los principales problemas de salud se hallan las enfermedades no transmisibles, en las cuales se encuentran las enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades neurodegenerativas (Jiménez de Anta, Trilla, & Vila, 2005; OMS, 2015). En particular, haciendo referencia al grupo de enfermedades neurodegenerativas, la Enfermedad de Parkinson ocupa el segundo lugar como la más frecuente tras la Enfermedad de Alzheimer (Wirdefeldt, et al, 2011). Se considera que la causa subyacente a la EP es la combinación de factores ambientales y genéticos (Martínez, et al, 2016) aunque en muchos casos la etiología es desconocida y se le denomina idiopática (Rodríguez, et al, 2013). La Enfermedad de Parkinson idiopática (EPi) es un trastorno universal que presenta una tasa cruda de incidencia anual de 4,5 a 19 por cada 100.000 habitantes por año, las tasas ajustadas de acuerdo a la edad indican una incidencia entre 9,7 y 13,8 por cada 100.000 habitantes por año; en cuanto a la tasa cruda global de prevalencia, señala entre 100 y 200 por cada 100.000 personas (OMS, 2006). Se estima que solo el 10% de toda la población con la EPi la padecen antes de los 40 años (García et al., 2008), por su parte, la mayoría de los estudios epidemiológicos muestran que tanto la incidencia como la prevalencia de la EPi se presenta de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres, lo cual sugiere la posibilidad de un efecto protector por parte de los estrógenos en las mujeres (Martínez et al., 2016).

Tradicionalmente, la EPi se ha caracterizado por la presencia de síntomas como

bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, de la marcha y temblor (Custodio, et al, 2013). No obstante, recientemente se ha identificado que las afecciones en este tipo de condición sobrepasan síntomas de tipo motor y se ha destacado la presencia de deterioro de las funciones cognitivas, en las que se hallan alteraciones en la atención (Ballard et al., 2002), funciones ejecutivas (Verleden, Vingerhoets, & Santens, 2007), memoria (Panegrys, 2004), habilidades visoespaciales (Galtier et al., 2009) y enlentecimiento en el procesamiento de la información (Dubois, Boller, Pillon, & Agid, 1997). No obstante, recientes estudios han destacado la presencia de indicadores preclínicos (alteraciones funcionales leves en la representación corporal (RC) (Martínez, 2017) y lenguaje de acción (LA) (Cardona et al., 2013; Cardona et al., 2014) que sirven de soporte para observar los cambios funcionales en el lenguaje desde etapas tempranas de la enfermedad. Ahora bien, estas dos últimas se encuentran situadas desde un enfoque teórico que toma como referencia la cognición corporeizada. Desde este referente teórico, el cuerpo y la mente se conciben no como entidades separadas una de otra, sino, como procesos integrados en la que la manera de actuar modifica los pensamientos y los sentimientos y así mismo de forma inversa, de tal manera que el cuerpo influye directamente en la mente y en los procesos cognitivos, teniendo una mirada de la “percepción-cognición-acción” como procesos integrados (Urrutia y De Vega, 2012; Weigmann, 2012). Al estar posicionada dentro de este enfoque, se evidencian otra clase de alteraciones en la EPi desde sus primeras etapas, presentando así el LA como una entrada para la comprensión del funcionamiento del lenguaje en la EPi puesto que manifiesta las conexiones entre el lenguaje, el sistema motor y las alteraciones presentes en el procesamiento del lenguaje previas a los síntomas motores (Cardona et al., 2013; Ibáñez & Cardona et al., 2013).

Igualmente, en la EPi se presentan síntomas neuropsiquiátricos como depresión, ansiedad, ataques de pánico, fobia social y apatía (Rodríguez, et al, 2010). Disfunciones del sueño como insomnio de inicio del sueño e insomnio de mantenimiento, movimientos periódicos de las extremidades, síndrome de piernas inquietas, acatisia y *Rem Sleep Behavior Disorder* (RBD) (Clavero, y Rodríguez, 2007). Síntomas autonómicos, algunos relacionados con trastornos de la vejiga urinaria como dificultad para la micción, nicturia y disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil, pérdida de la libido o hipersexualidad (Gomez, Hudson,

y Venegas, 2011) también han sido descritos en la EPi. De la misma manera, se encuentran síntomas gastrointestinales como estreñimiento, síntomas sensoriales que se presentan como distintos tipos de dolor crónico en diferentes partes del cuerpo, en estos, son característicos el dolor central, orofacial, en las extremidades o músculo-esquelético (Santos et al., 2010). Por último, una discapacidad visual que afecta el color y el contraste de la visión; dichas afecciones no motoras se encuentran presentes en casi todas las fases de la enfermedad y son determinantes para la calidad de vida del paciente (Chaudhuri & Schapira, 2009).

En los últimos años, se han realizado importantes avances en distintos campos que han permitido una comprensión más detallada de la etiología de la EPi, lo cual consecuentemente ha posibilitado el desarrollo de una variedad de técnicas para su diagnóstico y tratamiento. Dentro de los tratamientos empleados para EPi se encuentran aquellos de uso tradicional como los fármacos, estos intervienen principalmente en los síntomas motores, en este sentido se encuentran medicamentos como LEVODOPA, ROPINIROL, PRAMIPEXOL, ROTIGOTINA, APOMORFINA SUBCUTÁNEA, ENTACAPONA y RASAGILINA (Siddiqui y Plosker, 2005; Juri. y Chana, 2006; Vivancos-Matellano, 2006; Garcia et al., 2008; Chaudhuri & Schapira, 2009; Alonso, Luquin, Garcia, Burguera, Campos, Castro, Linazasoro, López del Val, Vela y Martínez, 2014; Martínez et al., 2016). En esta modalidad de tratamiento se tienen en cuenta las características de cada sujeto, formulando así una intervención particular, que va desde mantener o mejorar la movilidad y flexibilidad del paciente para evitar los acortamientos musculares y retracciones tendinosas que den lugar a la aparición de deformidades, mantener una adecuada coordinación para evitar los trastornos ortopédicos, evitar las deformidades articulares, la búsqueda y mantenimiento de la independencia, hasta la prevención de complicaciones tales como trastornos respiratorios y obstrucciones bronquiales, escaras, edemas y tromboflebitis, trastornos vesicoesfinterianos, entre otras (Cano et al, 2004).

Si bien el tratamiento farmacológico tradicional ha demostrado una efectividad considerable en cuanto al manejo de los síntomas motores de la EPi, se han descubierto una serie de efectos adversos a causa de su administración. Entre los efectos adversos centrales de medicación dopaminérgica se hallan alucinaciones, psicosis, discinesias, mareo, somnolencia y entre los periféricos se encuentran náuseas, hipotensión ortostática y edema,

dichos síntomas pueden aparecer en el tratamiento con LEVODOPA (Alonso, 2014). Por su parte, los agonistas dopaminérgicos ergóticos como CABERGOLINA, ROMOCRIPTINA y LISURID han dejado de emplearse debido a la posibilidad de un aumento en el riesgo colateral de padecer fibrosis valvular cardiaca (Martínez et al., 2016).

Por otra parte, otro método ha sido implementado para el tratamiento de la EPI, es la Estimulación Cerebral Profunda (DBS del inglés: *Deep Brain Stimulation*), esta es una técnica quirúrgica segura y eficaz para el tratamiento, pero, que presenta una restricción dado que es utilizada solo en pacientes cuyas complicaciones motoras son incontrolables para el tratamiento farmacológico tradicional (Díaz et al., 2012). Es por ello, que en las últimas cinco décadas se ha centrado un cuantioso esfuerzo por parte de la ciencia en el desarrollo de tratamientos no tradicionales para el manejo de la EPI, dentro de los cuales se encuentran neurotecnologías no invasivas como la Estimulación Magnética Transcraneal (*TMS del inglés: Transcranial Magnetic Stimulation*) y la Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (*tDCS del inglés: transcranial Direct Current Stimulation*). Ambas, son técnicas de estimulación cerebral no invasiva, focales, indoloras y seguras, en las que su principal potencial terapéutico reside en la inducción de cambios transitorios en los estados de excitabilidad cortical (Rubio-Morell, Rotenberg, Hernández-Expósito y Pascual-Leone, 2011).

En referencia a la TMS, es un procedimiento en el cual se introduce de forma no invasiva y controlada corriente al cerebro necesaria para generar un campo magnético con la intensidad suficiente para estimular la corteza cerebral, esto ocurre cuando la corriente pasa a través de la bobina de estimulación, generando así un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y la calota del sujeto sin atenuarse, esta técnica está basada en los principios de inducción electromagnética descubierta por Michael Faraday en el siglo XIX, que al aplicar de manera repetitiva es capaz de modular la actividad cerebral en la región cortical afectada aún después de la estimulación de la misma (Pascual-Leone y Tormos-Muñoz, 2008). En cuanto a la tDCS, un procedimiento no invasivo controlado que se basa en la aplicación de corrientes de estimulación eléctrica directa de baja amplitud a través de electrodos que se sitúan sobre el cuero cabelludo del sujeto, dichas corrientes que tienen una magnitud constante entre 0,5 y 2 mA y que son aplicadas de segundos a minutos, atraviesan

el cráneo hasta penetrar en el cerebro alcanzando la superficie de la corteza cerebral modificando el potencial de transmembrana neuronal, influenciando su nivel de excitabilidad y modulando la frecuencia de la descarga neuronal, de esta manera, esta técnica es oportuna en la medida que induce cambios a largo plazo y de larga duración, como tal es capaz de favorecer la plasticidad cerebral (Rubio-Morell et al., 2011).

Por consiguiente, teniendo en cuenta estas dos técnicas, la tDCS si bien posee una menor precisión sobre TMS dado que la corriente eléctrica que ingresa al cerebro presenta mayor difusión, se considera pertinente realizar un estudio exploratorio con el uso de tDCS en sujetos con EPi, sin la suspensión del tratamiento farmacológico, pues es una técnica de bajo costo y que actualmente en la literatura no se encuentra información extensa respecto a sus alcances en intervención de pacientes con enfermedades neurodegenerativas. De esta manera, se precisa esta técnica con el objetivo de atenuar los síntomas cognitivos relacionados con el procesamiento del Lenguaje de Acción presentes en pacientes con la EPi en la primera fase, esto en vía de que al ser recientes las investigaciones realizadas sobre alteración en este dominio, existen pocos estudios realizados que incluyan un proceso de intervención y en menor medida aquellos que vinculen el uso de nuevas tecnologías.

CAPÍTULO I: OBJETIVOS

1.1 Objetivo general

Evaluar los cambios funcionales en el lenguaje de acción en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPi) en fase uno, posterior el uso de la tDCS, en relación a un grupo control.

1.2 Objetivos específicos

- Analizar el desempeño global en pruebas neuropsicológicas en pacientes con EPi previo a la intervención con respecto al grupo control.
- Examinar el desempeño global en tareas relacionadas con la representación del lenguaje de acción en pacientes con EPi previo a la intervención con respecto al grupo control.
- Comparar el desempeño de los pacientes con EPi en tareas relacionadas con la representación del lenguaje de acción después de la estimulación transcraneal y el programa de intervención con respecto al resultado inicial y al grupo control.

CAPÍTULO II: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1 Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EPi) es un trastorno neurodegenerativo causado por la degeneración de las neuronas de la sustancia negra, ocupa el segundo lugar como uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes tras la enfermedad de Alzheimer (Wirdefeldt, et al, 2011). Es la segunda causa de los denominados movimientos anormales, después del temblor esencial (Pérez et al., 2016). Además, es uno de los trastornos neurodegenerativos más comunes de aparición en la edad media y/o tardía afectando así al 1% de los adultos mayores de 60 años (Clake, 2004; Rodríguez-Violante & Cervantes-Arriaga, 2011) sin embargo, datos recientes reportan la presencia de la enfermedad desde edades más tempranas debido a la definición de signos y síntomas no motores presentes antes de la patología (Pérez et al., 2016). Se señala así, que los pacientes con EPi antes de los 40 años (entre los 21 y 40 años) se encuentran generalmente clasificados como EPi de “inicio temprano” o EPi de “adultos jóvenes”, mientras que aquellas personas que presentan síntomas de la enfermedad antes de los 20 años se dice que tiene parkinsonismo juvenil; tanto los casos de EPi de “adultos jóvenes” y “juvenil” se han demostrado en gran proporción que son de origen genético, de esta forma los casos restantes se consideran en la actualidad como idiopáticos (Drossos, C. & Hunter, J. 2011; OMS, 2015).

En cuanto a la incidencia, la EPi presenta una tasa cruda anual de 4,5 a 19 por cada 100.000 habitantes por año, las tasas ajustadas de acuerdo a la edad reportan una incidencia entre 9,7 y 13,8 por cada 100.000 habitantes por año; la tasa cruda global de prevalencia señala entre 100 y 200 por cada 100.000 personas (OMS, 2006). Se estima que solo el 10% de toda la población con la EPi la padecen antes de los 40 años (García et al., 2008), por su parte, la mayoría de los estudios epidemiológicos muestran que tanto la incidencia como la prevalencia de la EPi se presenta de 1,5 a 2 veces mayor en hombres que en mujeres, lo cual sugiere la posibilidad de un efecto protector asociado a los estrógenos en la población femenina (Martínez, Gasca, Sánchez y Ángel, 2016).

Tradicionalmente, las investigaciones en relación con la EPi la han caracterizado por la presencia de síntomas motores como bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, de la

marcha y temblor (Custodio, et al, 2013). Asimismo, por la aparición de afecciones de tipo no motor, como lo son el deterioro de las funciones cognitivas, en las que se hallan alteraciones en la atención (Ballard et al., 2002), funciones ejecutivas (Verleden, Vingerhoets, & Santens, 2007), memoria (Panegrys, 2004), habilidades visoespaciales (Galtier et al., 2009), enlentecimiento en el procesamiento de la información (Dubois, Boller, Pillon, & Agid, 1997). También, se encuentran síntomas neuropsiquiátricos como depresión, ansiedad, ataques de pánico, fobia social y apatía (Bellas, Cabo, Cebrián y Rodríguez, 2010). Igualmente, se muestran disfunciones del sueño como insomnio de inicio del sueño e insomnio de mantenimiento, movimientos periódicos de las extremidades, síndrome de piernas inquietas, acatisia y *Rem Sleep Behavior Disorder* (RBD) (Clavero, y Rodríguez, 2007). Del igual modo, síntomas autonómicos, algunos relacionados con trastornos de la vejiga urinaria como dificultad para la micción, nicturia y disfunción sexual incluyendo disfunción eréctil, pérdida de la libido o hipersexualidad (Gomez, Hudson, y Venegas, 2011). De la misma manera, se encuentran síntomas gastrointestinales como estreñimiento y síntomas sensoriales que se presentan como distintos tipos de dolor crónico en diferentes partes del cuerpo, en estos son característicos el dolor central, orofacial, en las extremidades o músculo-esquelético (Abella et al., 2010). Por último, una discapacidad visual que afecta el color y el contraste de la visión; dichas afecciones no motoras se encuentran presentes en casi todas las fases de la enfermedad y son determinantes para la calidad de vida del paciente (Chaudhuri & Schapira, 2009).

En la actualidad, se han desarrollado de forma exponencial una serie de estudios que señalan la presencia de afecciones motoras (Fregni et al., 2006; Manenti et al., 2014; Salimpour et al., 2015; Manenti et al., 2016; Martínez et al., 2016; Yotnuengnit et al., 2017; Agarwal et al., 2018) y en menor proporción alteraciones cognitivas, en particular, aquellas relacionadas con el procesamiento del lenguaje desde las primeras etapas de la EPI (Boulenger et al., 2008). Entre estos, se encuentran aquellos que toman como referencia la cognición corporeizada. Desde este referente teórico, el cuerpo y la mente se conciben como procesos integrados donde la manera de actuar modifica los pensamientos y los sentimientos o también de manera inversa, de tal forma que el cuerpo influye de forma directa en la mente y los procesos cognitivos, teniendo una mirada de la “percepción-cognición-acción” como

procesos integrados (Urrutia y De Vega, 2012; Weigmann, 2012). Con base en este marco referencial, se hallan investigaciones (Cardona et al., 2013; Ibáñez et al., 2013) que han trabajado el procesamiento de los verbos de acción (aquellas palabras que remiten a acciones como correr, saltar, coger, entre otras) utilizando el paradigma ACE (*Action Compatibility Effect*) en pacientes con EPi, sus resultados indican que en las primeras fases de la enfermedad hay una alteración en el procesamiento de estos tipos de verbos, no obstante dicha alteración no es subyacente a la disfunción ejecutiva, dando cuenta así de alteraciones en las conexiones entre el lenguaje y el sistema motor.

2.2 Evolución histórica de la EPi

Las primeras señales de la EPi probablemente datan de 2500 años aC, esto en relación a síntomas como temblor y parálisis, de los cuales se hace referencia en textos de la Medicina Ayurvédica, posteriormente, el médico griego del siglo II, Galeno, en sus postulados señala alteraciones de la marcha y temblores, desde lo cual la literatura médica hasta la Edad Media toma como base para sus estudios (Martínez et al., 2016). Más adelante, en el siglo XVII el médico alemán Sylvius de le Boe se interesó por el estudio de diferentes temblores y como resultado de sus investigaciones identificó dos tipos, el primero *tremor coactus* que aparecía en estados de reposo y el segundo *motus tremulous* que se manifestaba cuando el paciente realizaba movimientos voluntarios (García et al., 2008). Sin embargo, es en 1817 que se describe formalmente el trastorno por el médico británico James Parkinson en su tratado ‘*An essay on the shacking palsyn*’ y la denominó como «Parálisis agitante», después de ello, a finales del siglo XIX el neurólogo francés Jean-Martin Charcot la nombró como “*maladie de Parkinson*” realizando numerosos aportes en la descripción clínica de la misma (Martínez et al., 2016; García, et al., 2008). Por otra parte, en el siglo XX se adelantaron investigaciones anatómicas por parte del neuropatólogo ruso Konstantin Nikolaevitch Tretiakoff, quien en 1919 describió la asociación entre la EPi y una serie de anomalías en la sustancia *nigra* (Lees, et al, 2008). Años más tarde, el médico sueco Arvid Carlsson señaló la importancia del déficit dopaminérgico como constituyente del trastorno neuroquímico que subyace a la enfermedad, en dicho descubrimiento se basaron Birmakmayer y Hornykievicz para el desarrollo de distintos ensayos con LEVODOPA por medio intravenoso y posteriormente el griego George

Cotzias de forma oral, convirtiendo así la dopamina en el eje del tratamiento para la EPi (Martínez et al., 2016; Garcia et al., 2008). Sin embargo, en la actualidad se siguen realizando estudios con el fin de delimitar y esclarecer de manera más precisa la base y el sustrato que caracteriza este tipo de neuropatología.

2.3 Fisiopatología de la EPi

La EPi se caracteriza por una pérdida progresiva de las neuronas que contienen dopamina en la porción compacta de la sustancia negra, lo cual lleva al debilitamiento del tracto nigroestriado y a una importante reducción de dopamina a nivel del cuerpo estriado, esto deriva en un desequilibrio de las vías estriato-palidales y pálido-talámicas, lo cual es responsable de la mayor parte del déficit motor (OMS, 2006,). Las neuronas dopaminérgicas forman parte del tracto nigroestriado el cual se proyecta hacia los ganglios basales donde es regulada la actividad neuronal estriatal y que mediante sus eferencias modulan la actividad talámica, ya sea de forma directa o indirecta: la vía indirecta se inhibe por la liberación de dopamina en los receptores D2 de las neuronas estriatales (núcleo caudado y putamen) que se debilita en la EPi por el déficit de dopamina, lo que conlleva a la desinhibición de las neuronas estriatales, las cuales inhiben el globo pálido externo, que se encarga de inhibir el núcleo subtalámico (Méndez, 2011), obteniendo finalmente su desinhibición, el núcleo subtalámico envía proyecciones glutamatérgicas hacia la sustancia negra parte reticulada y al globo pálido interno, desde donde se inhibe los núcleos talámicos que se proyectan hacia la corteza cerebral, lo cual, finalmente conlleva a la disminución de la actividad locomotora y por consiguiente en bradicinesia; por otro lado, la vía directa es excitada por la liberación de dopamina sobre los receptores D1 de las neuronas estriatales, dicha excitación es debilitada en la EPi dando lugar a la inhibición de las neuronas estriatales, a su vez inhiben el globo pálido interno y la sustancia negra parte reticulada que normalmente inhibe la actividad del tálamo, quedando libre para el envío de impulsos excitatorios a la corteza motora, derivando en la actividad motora en forma de temblor (Marin, et al., 2018).

En esta enfermedad se ocasiona un detrimento progresivo de las funciones cognitivas, afectivas y motoras de los pacientes, por lo cual, es propuesta para su identificación una serie de clasificaciones que pretenden caracterizar el deterioro de dichas funciones; en este sentido,

autores como Hoehn & Yahr (1967) y Litvan et al (2012) presentan una posible clasificación y diagnóstico de la patología.

2.4 Clasificación de la EPi

Teniendo en cuenta el deterioro progresivo de la EPi en su sintomatología motora, la clasificación convencional para su diagnóstico es realizada por medio de una clasificación elaborada por Hoehn y Yahr (1967), la cual distingue cinco fases:

Tabla 1

Clasificación de la Enfermedad de Parkinson Hoehn & Yahr (1967)

Estadio	Síntomas
0	No hay signos de la enfermedad
I	Enfermedad unilateral. Temblores o sacudidas en una extremidad
II	Enfermedad bilateral sin afectación del equilibrio.
III	Enfermedad bilateral leve a moderada. Inestabilidad postural, afectaciones del equilibrio, el paciente es físicamente independiente.
IV	Incapacidad severa. Rigidez y bradicinesia, el paciente puede caminar o permanecer de pie sin ayuda.
V	Incapacidad para levantarse y permanecer de pie sin ayuda. El paciente necesita de la ayuda de un tercero de manera permanente

En la misma línea, la Sociedad de Trastornos de Movimiento mediante la revisión de la literatura y el consenso de expertos delinearon los criterios para el diagnóstico del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) en pacientes con EPi presentados en la siguiente tabla (Litvan et al, 2012):

Tabla 2

Criterios de diagnóstico del DCL en EPi según la Sociedad de Trastornos del Movimiento

I Criterios de inclusión	- Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson según los Criterios del Banco de Cerebro del Reino Unido. - Disminución gradual, en el contexto de EP establecida, de la capacidad cognitiva reportada ya sea por el paciente o informante, u observada por el clínico. - Deficiencias cognitivas en las pruebas neuropsicológicas formales o en una escala de habilidades cognitivas globales (detalladas en la sección III). - Los déficits cognitivos no son suficientes para interferir significativamente con la independencia funcional, aunque pueden existir dificultades sutiles en tareas funcionales complejas.
II Criterios de exclusión	- Diagnóstico de la demencia en EP basado en los criterios propuestos por la Sociedad de desórdenes del movimiento. - Otras explicaciones principales para el deterioro cognitivo (por ejemplo, delirio, accidente cerebrovascular, depresión mayor, anomalías metabólicas, efectos adversos de la medicación o traumatismo craneal). - Otras afecciones comórbidas asociadas a la EP (por ejemplo, deterioro motor o ansiedad severa, depresión, somnolencia diurna excesiva o psicosis) que, en opinión del médico, influyan significativamente en las pruebas cognitivas.
III Directrices específicas para las categorías de DCL-EPi de nivel I y II	A. Nivel I (evaluación abreviada) - Deterioro en una escala de capacidades cognitivas globales validadas para uso en EP o, - Deterioro en al menos dos pruebas, cuando se realiza una batería limitada de pruebas neuropsicológicas (es decir, la batería incluye menos de dos pruebas dentro de cada uno de los cinco dominios cognitivos, o se evalúan menos de cinco dominios cognitivos). B. Nivel II (evaluación integral) - Prueba neuropsicológica que incluye dos pruebas dentro de cada uno de los cinco dominios cognitivos (es decir, atención y memoria de trabajo, ejecutivo, lenguaje, memoria y visoespaciales). - Deterioro en por lo menos dos pruebas neuropsicológicas, representadas por fallos en dos pruebas en un dominio cognitivo o una prueba en dos dominios cognitivos diferentes. - El deterioro de las pruebas neuropsicológicas puede demostrarse mediante: • Rendimiento de aproximadamente 1 a 2 por debajo de las normas apropiadas o • Declinación significativa demostrada en las pruebas cognitivas seriadas o • Declinación significativa de los niveles estimados de premórbidos.
IV Clasificación de subtipos para DCL-EPi (opcional, se sugiere para fines de investigación)	Anormalidades de dominio único en el EPi-DCL en dos pruebas dentro de un solo dominio cognitivo (especifique el dominio), con otros dominios sin alteraciones o - Anormalidades del dominio múltiple en el EPi-DCL en al menos una prueba en dos o más dominios cognitivos (especifique los dominios)

2.5 Sistemas funcionales afectados en la EPI

En la evolución de la EPI desde sus fases más tempranas hasta las de mayor compromiso multifuncional, se encuentran dificultades en las funciones cognitivas de los pacientes. De este modo, dicho compromiso cognitivo varía desde uno restringido a dominios específicos, seguido de un deterioro cognitivo leve sin demencia (DCL), hasta una demencia en las fases más tardías (DEP) (Litvan et al., 2012). Dentro de los dominios cognitivos afectados en la EPI con los que se cuenta con mayor evidencia respaldada mediante diversos estudios, se hallan alteraciones en las funciones ejecutivas y procesos de memoria (Panegrys, 2004). En la EPI que cursa con DCL sin demencia, se ven alteradas las funciones ejecutivas, la atención y la memoria visoespacial, mientras que cuando ya hay un tipo de demencia, además, se afecta la memoria verbal y el lenguaje (Custodio, et al., 2013). Ahora bien, tradicionalmente se ha considerado que las alteraciones del lenguaje solo se presentan en las últimas fases de EPI, un ejemplo de esta afirmación es la escala de Hoehn y Yahr (1967) que solo toma en cuenta los aspectos del lenguaje desde los estadios III y IV. No obstante, investigaciones recientes sobre el procesamiento del LA enmarcadas dentro de un enfoque teórico de la cognición corpórea y en el paradigma ACE (*Action Compatibility Effect*) (Cardona et al., 2013) evidencian cómo el procesamiento de verbos de acción presenta una disminución en la fase inicial de la EPI y a su vez cómo esta alteración no es subyacente a la disfunción ejecutiva, dando cuenta así de alteraciones en las conexiones entre el lenguaje y el sistema motor.

2.6 Lenguaje de Acción y EPI

El sistema lingüístico ha sido objeto de estudio desde diversas disciplinas a lo largo de la historia. Desde una perspectiva clásica -localizacionista-, los hallazgos de Paul Broca en 1861 aportaron evidencia del área cerebral encargada de la articulación del lenguaje y Carl Wernicke en 1874 del área responsable de la comprensión del mismo. No obstante, se destaca que, en esta perspectiva, se explica el funcionamiento cerebral por medio de módulos locales que presentan un nivel de interacción limitado o nulo con otros sistemas (Wernicke, 1874; Lichtheim, 1885; Kertesz, Sheppard & MacKenzie, 1982; Patterson & Shewell, 1987; Alexander, Hiltbrunne y Fischer, 1989; Seidenberg, McClelland, 1989; Hart, & Gordon,

1990). Por su parte, para Chomsky (1956-1986) el lenguaje presentaba una independencia de los otros sistemas cognitivos y un menor nivel de complejidad, siendo este un componente innato de los seres humanos, en donde los principios lingüísticos contenidos por lo que él denominó como: “gramática universal” no operan en otros ámbitos de la mente, y la adquisición del lenguaje difiere de otras habilidades como el pensamiento lógico o las operaciones matemáticas.

En cuanto a la psicología cognitiva, se han presentado diversas controversias sobre el estudio del funcionamiento cerebral, caracterizado por la clasificación y localización de las funciones cognitivas, dando paso así a las teorías localizacionistas como la de Franz Joseph Gall (Zola, 1995) de quien sus estudios sirvieron como base para la formación de teorías modulares, como la de Fodor (1983) quien plantea que el lenguaje al igual que las demás funciones cognitivas se encuentran representados por medio de una organización modular, esto bajo una concepción computacional innata del funcionamiento cognitivo, en el cual la información es procesada de acuerdo a un módulo (sistema de percepción) sin la participación de los demás, de forma rápida y automática al solo procesar una clase de inputs, en cuanto a los sistemas centrales, su función principal es la “fijación de creencias” activando dispositivos mentales de mayor complejidad que ayudan en la integración y categorización de los inputs por medio de inferencias realizadas inconscientemente.

Ahora bien, la teoría de Chomsky (1956; 1986) y el paradigma modular de Fodor (1983) han sido utilizados como bases teóricas para posteriores estudios neuropsicológicos, los cuales utilizaron la búsqueda de disociaciones entre las funciones cerebrales para identificar los módulos cognitivos, encontrando así hallazgos de las alteraciones lingüísticas específicas que ayudaban a sustentar las teorías modulares (Grodzinsky, 1995; Price, 2000; Rice y Wexler, 1996). Sin embargo, aunque estas teorías han ayudado en la comprensión del lenguaje, no han sido suficientes para comprender ni explicar la complejidad del sistema funcional lingüístico. Evidencias empíricas como las presentadas por Warrington y Shallice (1984), muestran cómo pacientes con Encefalitis Herpética hacían uso de los atributos sensoriales y funcionales (motores) para la identificación de animales o frutas (con respecto a los atributos sensoriales) y herramientas (con respecto a los atributos funcionales), esto ayudó a evidenciar la relación de las propiedades perceptuales y motoras para determinar la

semántica de los objetos en el cerebro y un funcionamiento para procesar la información interrelacionado contrario al modular (Warrington y Shallice, 1984, retomados por Suárez y Arroyave, 2016).

Con respecto al sistema motor el panorama no fue distinto, esto se puede observar remitiéndose a uno de los principales antecedentes de la hipótesis del funcionamiento motor, con Liepmann (1900) uno de los pioneros en la ilustración de los principios de la motricidad humana y su respectiva representación en el cerebro humano, todo esto mediante estudios relacionados con la apraxia unilateral donde se planteó el funcionamiento del sistema motor dentro de un esquema mecánico y periférico, desprovisto de cualquier proceso mental precedente a las acciones. Por su parte, otros exponentes como el neurocirujano Wilder Penfield (Penfield & Boldrey, 1938; Penfield & Rasmussen, 1950) desarrollaron experimentos caracterizados por la estimulación eléctrica mediante la fijación de microelectrodos en distintas áreas de la corteza cerebral, así, lograron observar cómo la activación neuronal en la región posterior del lóbulo frontal ayudaba en la generación del movimiento de partes específicas del cuerpo, es así como se asume que la realización de una acción es el resultado de un proceso cognitivo complejo que ocurre en otras áreas diferentes a las encargadas de la coordinación y ejecución motora. Estos hallazgos permitieron determinar la ubicación de algunas áreas especializadas con el movimiento, como lo son el ‘área motora primaria de la corteza cerebral’ (denominada MI), y el ‘área motora suplementaria’ (AMS, denominada MII).

No obstante, es solo a principios de 1980 que comienzan a emerger teorías modernas (Liepmann, 1900; Poeck, 1982) que van a ampliar la perspectiva respecto al conocimiento de múltiples dominios, en especial del sistema motor y del lenguaje, alejándose de la hipótesis mecanicista del sistema motor. Al respecto, los sistemas motores y del lenguaje se encuentran funcionalmente conectados a nivel cerebral, así, los datos obtenidos bajo técnicas como imagen de resonancia magnética funcional (fMRI) y electroencefalografía (EEG) sugieren que las partes del cuerpo implicadas en los verbos de acción (referentes a acciones realizadas con las piernas-caminar, los brazos-agitar y la boca-hablar) son reflejadas en las redes de neuronas corticales que dichas palabras activan, la información acerca de las partes del cuerpo con las cuales son realizadas las acciones se puede entrelazar en las redes

corticales vinculadas a las palabras (Pulvermüller, 2001). El uso de estas nuevas tecnologías ha favorecido el desarrollo de investigaciones que relacionan el sistema motor y el lenguaje, ampliando los conocimientos que se tienen sobre la organización cerebral y el funcionamiento cognitivo (Young, et al., 1994; Braitenberg y Schütz, 1998; Mesulam, 1998).

Nuevos hallazgos han permitido considerar otra clase de estudios sobre el procesamiento del lenguaje, que han posibilitado demostrar la activación del sistema motor durante el procesamiento de palabras que denotan acciones, esto, mediante imagenología cerebral (Hauk, et al., 2004; Hauk y Pulvermüller, 2011) y técnicas neurofisiológicas (Shtyrov et al., 2004) ayudando de esta manera, en la consolidación de teorías corporizadas que vinculan la corteza sensorio-motora con el significado de la acción en la palabra, así se postula que los procesos que ocurren con anterioridad a la ejecución de una acción son semejantes a aquellos para la comprensión de una palabra que se relaciona con un movimiento (Martín et al., 1996; Hauk et al., 2004). Estos resultados han contribuido, además, en la comprensión de la simulación interna de la experiencia sensorio-motora, un claro ejemplo es la investigación de Hauk et al., (2004) quienes con el uso de fMRI observaron la diferenciación topográfica de distintas áreas para la realización de una tarea, ya sea lectura de verbos de acción o la realización de la acción de los mismos.

En esta misma línea, se han realizado estudios (Richardson, Spivey, Barsalou y McRae, 2003; Zwaan y Taylor, 2006) que indican que la percepción de los estímulos de carácter lingüístico activan los estados perceptuales almacenados en el sistema sensorio-motor, los cuales acogen la codificación neuronal de la experiencia presentada con respecto del contenido de este estímulo generando procesos de simulación, no obstante, existen críticas frente a las relaciones que esta argumenta (Fischer y Zwaan, 2008; Oliveri et al., 2004).

En contraste, la cognición corporizada (*EC del inglés: Embodied Cognition*) es una de las ramas recientes en la neurociencia cognitiva, en donde los procesos cognitivos son emergentes durante la interacción con el medio ambiente al que se expone el sujeto (Garavito, 2013) presentándose una relación entramada entre el desarrollo y la actividad intelectual al igual que los procesos emocionales, esto, por su perspectiva ecológica (Kiverstein & Miller, 2015), se evidencia entonces, una concepción diferente del cuerpo, ya no se concibe como

un contenedor de sensaciones resultado del mundo exterior, sino, que es él mismo un sistema cognitivo. En estas teorías, el cerebro está organizado como un sistema, un todo en conjunto que no madura de forma independiente, sino, por procesos de ontogénesis que contemplan las experiencias que ha obtenido la persona en el transcurso de su vida, es decir, que la organización cortical es variada y no constante, esto por la diversidad de situaciones que se puedan presentar (Borghi & Cimatti, 2010). Dando pie a pensamientos que articulen el procesamiento multimodal de la información por los distintos canales sensoriales, que da como resultado una experiencia unificadora, presentándose según la demanda la activación de áreas cerebrales que se relacionan con sistemas perceptivos y motores por su interrelación en la base de su actividad neuronal.

Algunas investigaciones realizadas bajo la teoría de cognición corporizada han hecho uso del paradigma ACE (*del inglés: Action Compatibility Effect*) que induce un acoplamiento contextual de las acciones motoras y el procesamiento verbal, ACE se define como tiempos de reacción más largos (RT) para frases de acción incompatibles con respecto a acción compatible (Cardona et al., 2014). Este paradigma señala que cuando se comprende el lenguaje que describe una acción, se presenta la activación de ciertas áreas motoras en el cerebro, de igual forma, cuando se realiza un movimiento en la misma dirección en la cual se describe este movimiento habrá una facilitación del mismo, al respecto, Urrutia y De Vega (2012) dan un claro ejemplo enmarcado en este paradigma, al referir que cuando se dice: “yo te paso el libro” implica que un agente (yo) realiza una acción de transferencia hacia otro, mientras que “me pasaste el libro” implica una acción de transferencia hacia mí” (p.58). Este desplazamiento hacia adelante o hacia atrás ejercido por las manos, puede producir una facilitación o interferencias según si el movimiento realizado presenta concordancia o no con la dirección de la transferencia, siendo útil para la creación de instrumentos que utilicen tareas para evaluar LA como la tarea ACE.

Por su parte, la tarea ACE demanda que los participantes escuchen oraciones que describen acciones típicamente realizadas con una mano abierta (por ejemplo, aplaudir), una mano cerrada (por ejemplo, martillar) o sin ninguna acción manual (neutral), para después presionar un botón grande con la posición de la mano abierta o la posición de la mano cerrada en seguida posterior a la comprensión de cada oración (Ibáñez et al., 2013). Algunos

resultados de investigaciones con pacientes con EPI, indican una influencia simultánea de la actividad motora en el procesamiento del lenguaje y viceversa, los datos obtenidos a partir de estudios experimentales muestran una alteración en el ACE, lo cual apunta a que el procesamiento de las palabras que tienen una directa relación con la acción se favorece a partir de una red motora subcortical, apoyando así la visión corporizada basada en un sustrato neuroanatómico-funcional del procesamiento del LA (Ibáñez et al., 2013; Cardona et al., 2014).

Así entonces, el cuerpo empírico disponible a la fecha, da cuenta de la relación funcional a nivel cerebral, ahora bien, por ello pensar en la posible afectación de esta dimensión cognitiva en la EPI es factible, ya que desde etapas tempranas, en la EPI se encuentran alteraciones en las funciones cognitivas básicas y superiores, como la atención (Ballard et al., 2002) y el subsecuente enlentecimiento en el procesamiento de la información (Dubois, Boller, Pillon, & Agid, 1997), en el funcionamiento ejecutivo (Verleden, Vingerhoets, & Santens, 2007), en la memoria (Panegrys, 2004), en las habilidades visoespaciales (Galtier et al., 2009), en el procesamiento de lenguaje de acción (Ibáñez et al., 2013; Cardona et al., 2013; Cardona et al., 2014) y en la representación corporal (RC) (Martínez, 2017). En consideración a lo anterior, emerge la posibilidad de emplear diversos tratamientos para favorecer procesos de intervención, ya sea de manera tradicional con el uso de métodos farmacológicos, terapéuticos (Fisioterapia, Terapia de Lenguaje, Terapia Ocupacional, Neuropsicológica) quirúrgicos, o bien, haciendo uso de las nuevas tecnologías como las técnicas de estimulación cerebral no invasivas, que incluyen la Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) y la Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (tDCS).

2.7 Tratamientos tradicionales para el manejo de la EPI

A lo largo de la historia, se han propuesto diversos tipos de tratamientos para la EPI, no obstante, dentro de los métodos utilizados con mayor frecuencia se encuentran tres tipos: (a) el tratamiento farmacológico, el cual ha señalado una efectividad considerable en cuanto al manejo de los síntomas motores de la EPI, sin embargo, han sido descubiertos una serie de efectos adversos a causa de su administración (Alonso, 2014); (b) el manejo terapéutico compuesto por servicios de Terapia Ocupacional, Terapia de Lenguaje y Terapia Física, estos

complementan el uso de fármacos logrando atenuar la sintomatología de los pacientes (Palazón et al., 2001); y (c) la Estimulación Cerebral Profunda: (DBS del inglés: *Deep Brain Stimulation*), la cual, es una técnica invasiva, quirúrgica y segura, que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la EPi y que normalmente es usada solo en aquellos pacientes con síntomas motores incontrolables para el tratamiento farmacológico (Díaz et al., 2012).

2.7.1 Farmacológico

Tradicionalmente, la EPi ha sido tratada mediante el uso de fármacos de diversa composición de acuerdo al síntoma particular que se pretenda manejar. En referencia a los síntomas motores se hallan los siguientes medicamentos:

- LEVODOPA: También conocida como pramipexole o L-3,4 -dihidroxifeni-lalanina- en su nombre científico-, se administra con una dosis inicial de 0,5 g a 1 g al día la cual se divide en dos o más dosis administradas con la comida, está no debe exceder de 8 g al día ya que esta dosis puede ser aumentada de manera gradual de no más de 0,75 g cada 3 a 7 días. La LEVODOPA fue introducida a la medicina en los años de 1960, ha sido uno de los fármacos más utilizados en neurología, siendo un medicamento de primera elección al momento de tratar con pacientes con EPi. Es un aminoácido neutro que se puede encontrar de manera natural en algunas legumbres, en los mamíferos existe como un paso metabólico intermedio en la vida de síntesis de dopamina, cuando se administra vía oral se absorbe en el duodeno y en las primeras porciones del yeyuno, compitiendo con otros aminoácidos para su absorción, ya en el plasma sufre metabolismo hepático y renal, para una mayor absorción debe ser administrada con inhibidores eficientes de la enzima dopadecarboxilasa (DDC) pues esta desde el estómago metaboliza la LEVODOPA en dopamina que a su vez no puede cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) (Juri & Chaná, 2006). Respecto a los mecanismos de acción, por medio de transportadores de su misma clase, la LEVODOPA ingresa desde el intestino y cruza la barrera hematoencefálica. Al momento de entrar en la circulación encefálica, ingresa a la neurona de manera directa y es convertida por la enzima dopadecarboxilasa en dopamina.

- RASAGILINA: es un inhibidor de la monoaminoxidasa B que se administra 1 mg cada 24

horas por vía oral como monoterapia y o de 0.5 mg a 1 mg como complemento del tratamiento con LEVODOPA, es eficaz en el tratamiento de los síntomas motores de los pacientes en las fases más tempranas de la EPi como la bradiquinesia y el temblor, y en aquellas fases más moderadas a avanzadas actúa como potenciador para el tratamiento con LEVODOPA (Siddiqui y Plosker, 2005).

- ROTIGOTINA: es un agonista dopaminérgico no ergótico, que se administra por medio de un parche transdérmico compuesto por 2 mg el cual se cambia cada 24 horas inicialmente y que va aumentando gradualmente cada semana 2 mg, para llegar a la dosis máxima de 8 mg cada 24 horas, muestra un nivel de eficacia en las fases más tempranas de la EPi como monoterapia y en la EPi avanzada en asociación con LEVODOPA (Alonso, Luquin, Garcia, Burguera, Campos, Castro, Linazasoro, López del Val, Vela y Martínez, 2014). El uso de este medicamento en fases tempranas de la enfermedad cuando se presenta un deterioro o discapacidad funcional mínimo o nulo, puede mejorar la evolución de la enfermedad a largo plazo, en las fases finales en combinación con LEVODOPA es efectiva cuando el efecto de la levodopa se reduce o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su resultado terapéutico; su efecto principalmente se debe a la activación de los receptores D3, D2 y D1 del caudado-putamen en el cerebro (European Medicines Agency, 2014)

- ROPINIROL: es un agonista dopaminérgico no ergótico que se administra por vía oral en comprimidos de 0,25, 0,5, 1, 2 y 5 mg, se inicia con una dosis de 0,25 mg tres veces al día, se continúa con incrementos semanales de 0,25 mg por dosis hasta alcanzar 1 mg en cada toma, el medicamento muestra una eficacia y buena tolerabilidad en pacientes con la EPi, en algunos puede suplementarse con LEVODOPA si es necesario ya que reduce el riesgo de aparición de discinesias; su efecto antiparkinsoniano se debe a que presenta una afinidad selectiva por receptores dopaminérgicos D2, localizados en el estriado (Vivancos-Matellano, 2006).

- PRAMIPEXOL: es agonista dopaminérgico no ergótico, que se administra por vía oral en una dosis inicial de 0,125 mg tres veces al día, con un aumento gradual semanalmente hasta llegar a un máximo de 1,5 mg tres veces al día, este medicamento es utilizado como monoterapia o como tratamiento complementario con LEVODOPA, su efectividad se

muestra en la reducción significativa de la incidencia de discinesia y fluctuaciones motoras en la EPi con respecto al efecto de la LEVODOPA (Alonso, 2014).

- ENTACAPONA: se administra por vía oral en comprimidos con una dosis inicial de 200 mg, se utiliza, en combinación con preparados convencionales de LEVODOPA/BENSERAZIDA O LEVODOPA/CARBIDOPA para el tratamiento en pacientes con EPi avanzada (European Medicines Agency, 2011). Su efectividad se muestra en la disminución los estados de “on” con discinesias o alteraciones comportamentales y los “off” o deterioro de fin de dosis de pacientes con EPi (Martínez et al., 2016).

- APOMORFINA SUBCUTÁNEA: es un agonista dopaminérgico de efecto rápido, pero de corta duración, se administra por medio de una inyección subcutánea de 10 mg/ml (Martínez et al., 2016). Es útil para el manejo de las fluctuaciones motoras incapacitantes (estados de “on-off”) en pacientes con EPi y es empleado en compañía con otros antiparkinsonianos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2011).

2.7.2 Terapéutico

Dentro del manejo terapéutico para la EPi, se encuentran los servicios de Terapia Ocupacional, Terapia de Lenguaje y Terapia Física, los cuales permiten atenuar y dar manejo a los síntomas que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad, encontrando así procedimientos que ayudan a disminuir la rigidez y el dolor físico, el mantenimiento de la movilidad y control postural, la mejora del equilibrio, la coordinación y la marcha, de la función cardiorrespiratoria e intestinal, de las habilidades para la realización de actividades de la vida diaria, así como el uso de técnicas para el desbloqueo motor, producción del lenguaje, lectura, escritura, entre otras (Cano et al., 2004; Landázuri et al., 2007; Palazón et al., 2001; Tapia et al., 2014).

2.7.3 Quirúrgico

La DBS es una técnica invasiva, quirúrgica, segura y eficaz para el tratamiento de la EPi. Esta técnica es empleada en pacientes con complicaciones motoras incontrolables para el tratamiento farmacológico (Díaz et al., 2012). El procedimiento consiste en la implantación

de un electrodo tetrapolar en un núcleo subtalámico y globo pálido interno, el cual es activado por medio de un generador de pulsos, por lo general la intervención se hace de forma bilateral, aunque algunos estudios indican una viabilidad en la aplicación unilateral en el subtálamo para el tratamiento en las fases más avanzadas de la Epi (Figueiras-Méndez, et al., 2009). El éxito de la intervención consiste en una adecuada selección del candidato a la cirugía, teniendo en cuenta la edad, la fase de la enfermedad y la presencia de síntomas resistentes a la farmacología, también una correcta posición del electrodo en la diana quirúrgica y finalmente el tipo de programación del sistema de estimulación (Díaz et al., 2012).

2.8 Tratamientos actuales para el manejo de la Epi

Las técnicas de estimulación cerebral no invasivas (NIBS del inglés: *Non Invasive Brain Stimulation*) son un conjunto de procedimientos que permiten modular la actividad cerebral de manera segura y sin causar algún tipo de dolor, para su aplicación no es necesaria una intervención quirúrgica ni la administración de ningún medicamento, pues el procedimiento se realiza desde el exterior de la cabeza. Como característica general estas técnicas no generan efectos adversos significativos, pues los efectos más comúnmente reportados han sido picazón, dolor de cabeza o dolor del cuello y de acuerdo con las pautas de consenso las técnicas NIBS poseen una alta confiabilidad respecto a su tolerabilidad y seguridad (Schulz, Gerloff & Hummel, 2013).

Las técnicas NIBS pueden inducir cambios en las redes neuronales que influyen en las funciones cognitivas y su aplicación prolongada puede causar secuelas en la excitabilidad de las neuronas y redes capaces de durar varios minutos o incluso horas después de retirado el estímulo (Paulus, 2011). Los datos disponibles en el tratamiento y modulación de síntomas en cuadros neuropsiquiátricos son prometedores. La utilidad terapéutica de las NIBS ha sido comprobada en trastornos como la Depresión (O'Reardon et al., 2007; Boggio et al., 2007), y la Esquizofrenia (Levkovitz et al., 2011; Brunelin et al., 2012). También se ha destacado su potencial terapéutico en trastornos del movimiento como el Temblor Esencial (Popa et al., 2013) y patologías neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (Bentwich et al., 2011; Boggio et al., 2012). Esto, debido al mecanismo de acción de estas técnicas, el cual facilita la plasticidad cerebral y la modulación de las redes neuronales (Paulus, 2011). De

acuerdo con lo anterior y destacando el potencial terapéutico de las NIBS en distintas patologías, estas se presentan como una posibilidad de tratamiento no invasivo e intervención que podrían atenuar la sintomatología en sujetos con EPI.

2.8.1 Estimulación Magnética Transcraneal - TMS

La estimulación magnética transcraneal (TMS del inglés: *Transcranial Magnetic Stimulation*) es un procedimiento en el cual se introduce de forma no invasiva y controlada, corriente al cerebro necesaria para generar un campo magnético con la intensidad suficiente para estimular la corteza cerebral, esto ocurre cuando la corriente pasa a través de la bobina de estimulación, generando así un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y la calota del sujeto sin atenuarse, esta técnica está basada en los principios de inducción electromagnética descubierta por Michael Faraday en el siglo XIX, que al aplicar de manera repetitiva, es capaz de modular la actividad cerebral en la región cortical afectada aún después de la estimulación de la misma (Pascual-Leone y Tormos-Muñoz, 2008).

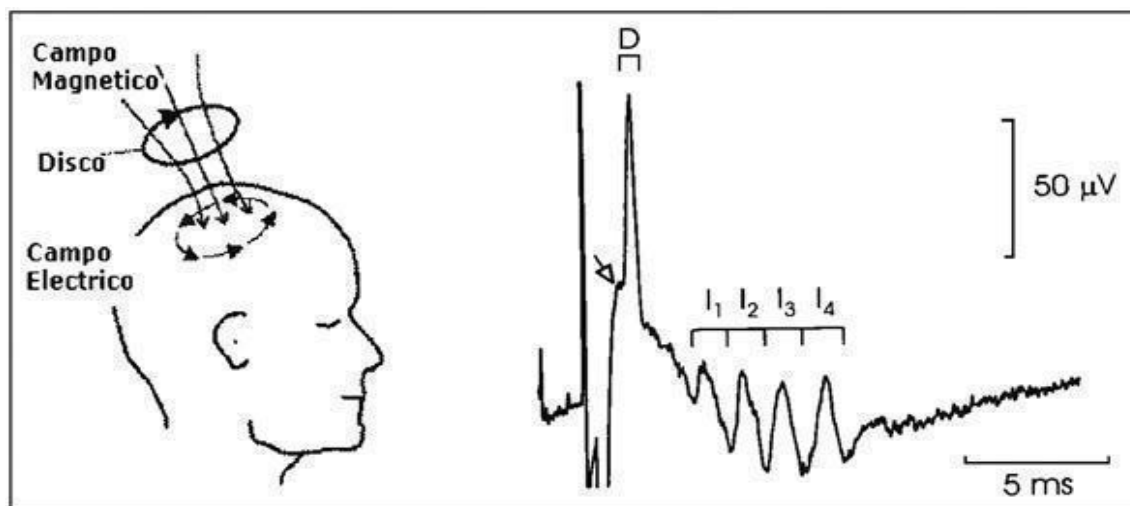


Figura 1. Principio de TMS. La corriente que fluye brevemente en la bobina genera un campo magnético que induce una corriente eléctrica de dirección opuesta, en los tejidos subyacentes. Se evocan múltiples respuestas, la primera onda directa (D) seguida por varias ondas denominadas I. Tomado de Ibiricu y Morales (2009).

2.8.2 Estimulación Transcraneal de Corriente Directa - tDCS

La estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS del inglés: *transcranial Direct Current Stimulation*) es un procedimiento no invasivo controlado, que se basa en la aplicación de corrientes de estimulación eléctrica directa de baja amplitud a través de electrodos empapados de solución salina que se sitúan sobre el cuero cabelludo del sujeto, dichas corrientes que tienen una magnitud constante entre 0,5 y 2 mA son aplicadas de segundos a minutos y atraviesan el cráneo hasta penetrar el cerebro alcanzando la superficie de la corteza cerebral, modificando así el potencial de transmembrana neuronal, influenciando su nivel de excitabilidad y modulando la frecuencia de la descarga neuronal, de esta manera esta técnica es oportuna en la medida que induce cambios a largo plazo y de larga duración, como tal, es capaz de favorecer la plasticidad cerebral, por su parte, los dispositivos de tDCS están compuestos por electrodos de ánodo y cátodo, mientras la estimulación con ánodo es excitatoria, con cátodo es inhibitoria (Rubio-Morell et al., 2011; Costa, Boggio & Ventura, 2014).

Esta técnica logra modular el rendimiento motor y varias funciones sensoriales y cognitivas, por lo cual, se muestra como una estrategia prometedora en rehabilitación ya sea como monoterapia o para el impulso de resultados de otros métodos, asimismo, posee grandes ventajas en comparación con otras técnicas de modulación cerebral ya que ha demostrado ser eficaz, segura, de bajo costo y fácil de usar, la literatura existente no indica ejemplos de reacciones adversas significativas inducidas o asociadas con tDCS (Costa et al., 2014).

Los efectos de tDCS dependen del tipo de corriente para cada electrodo, pues la estimulación anódica (carga positiva) implica la despolarización de la membrana (aumento del disparo espontáneo y excitabilidad de las neuronas corticales) mientras que la estimulación catódica (carga negativa) supone la hiperpolarización de la membrana (disminución de la activación y excitación neuronal), el aumento o disminución de la actividad celular durante una sesión de tDCS conduce a una actividad de potencial a largo plazo o depresión a largo plazo después de finalizada la estimulación, asimismo involucra distintos mecanismos durante y después de la misma, los efectos durante se pueden explicar por la modulación de potenciales de membrana en reposo en el área de estimulación, mientras

los efectos post se basan en mecanismos de plasticidad de potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo, finalmente los efectos de esta técnica son específicos del área estimulada pero no se limitan a ella (Fernandes et al, 2012; Costa et al., 2014).

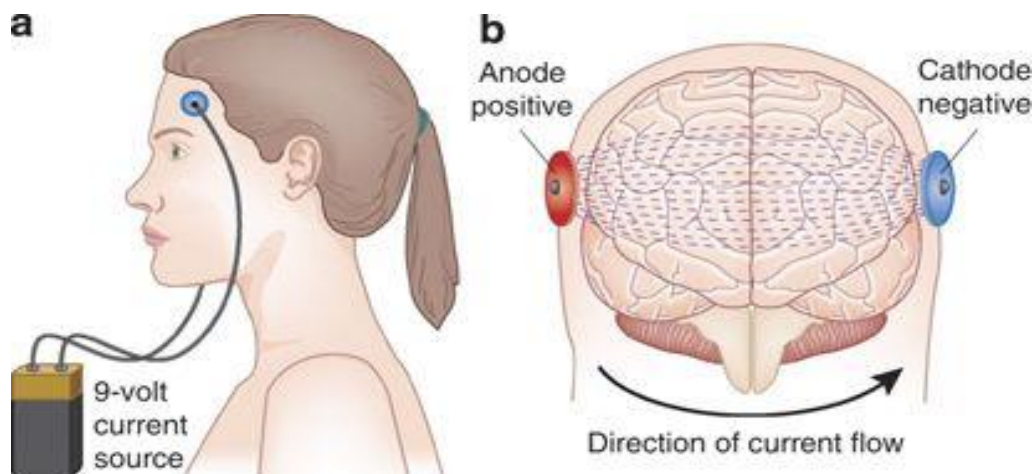


Figura 2. Estimulación de corriente directa transcraneal (tDCS). Un dispositivo tDCS usa un ánodo y un cátodo conectados a una fuente de corriente continua similar a una batería de 9 V (a). La corriente directa pasa a través del tejido intermedio, con algunas derivaciones a través del cráneo, pero gran parte de ella pasa a través del cerebro y cambia la carga eléctrica en reposo, particularmente debajo del cátodo (b). Tomado de George & Aston-Jones (2010), de Higgins and George (2008).

2.8.2.1 Mecanismos de acción

Si bien, se continúan realizando procesos investigativos que precisen el efecto de esta técnica cerebral no invasiva, en la literatura se reporta que el principal efecto de la tDCS sobre las neuronas se produce por un desplazamiento por debajo del umbral de los potenciales de membrana en reposo ya sea hacia la despolarización o a la hiperpolarización, dependiendo de la dirección del flujo de corriente relativo a la orientación axonal, el electrodo anódico aumenta la excitabilidad y el catódico la disminuye (Nitsche et al., 2003).

Por su parte, la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo, así como los cambios similares a la depresión a largo plazo en la neocorteza dependen de la modulación mediada por neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas (Nitsche et al., 2003). Los neurotransmisores GABA (ácido gamma-aminobutírico) y Glutamato cambian sus concentraciones con el uso de tDCS, la estimulación anódica causa una reducción significativa del neurotransmisor GABA en la corteza, mientras que la estimulación catódica

conduce una reducción significativa de glutamato, esto con una disminución altamente correlacionada con GABA, presuntamente a causa de la estrecha relación bioquímica entre ambos neurotransmisores (Stagg et al., 2009).

La técnica, además de generar una serie de efectos locales, también suscita efectos a nivel conectivo, tDCS puede interferir en distintas redes corticales y subcorticales en su conectividad funcional, su sincronización y sus actividades oscilatorias (Lefaucheur, 2017). Además, estudios demuestran que los efectos posteriores de estimulación catódica surgen a través de un mecanismo de acción no sináptico, esto por su función moduladora del potencial de membrana en reposo, dicha modulación además de reflejar los cambios locales en las concentraciones iónicas, podrían surgir a partir de alteraciones en las proteínas transmembrana y de los cambios relacionados con la electrólisis en H^+ , todo esto inducido por la exposición a un campo eléctrico constante (Ardolino et al., 2005).

Como mecanismo subyacente, se considera que tDCS además de cambiar el potencial de membrana y la velocidad de disparo de la neurona, reduce la resistencia de la membrana (Lefaucheur, 2017), ello tiene gran incidencia en los efectos de la técnica, ya que los campos eléctricos pueden causar cambios mayores en el voltaje transmembrana en neuronas en reposo con baja conductancia de membrana, que en neuronas activas con alta conductancia de membrana, esto puede dilucidar por qué tanto los efectos inmediatos como los secundarios son más reducidos o se invierten durante la actividad neuronal voluntaria que en un estado de reposo (Paulus & Rothwell, 2016).

Por otra parte, es importante señalar la sensibilidad de los tejidos y células a los campos eléctricos (Lefaucheur, 2017), por lo cual se contempla la posibilidad de que tDCS genere algún efecto sobre los tejidos no neuronales del cerebro, incluidas las células endoteliales, linfocitos o células gliales, en estas últimas se ha encontrado que tDCS puede afectar el potencial transmembrana de las células gliales, y por lo tanto, el equilibrio de los neurotransmisores (Ruohonen & Karhu, 2012).

2.8.2.2 Parámetros de estimulación

Los parámetros de tDCS se relacionan con la localización de los electrodos, la intensidad y

el tiempo de duración para la estimulación, la cantidad de sesiones por día y el intervalo entre cada una (Brunoni et al., 2012a). Si bien a la fecha no hay consenso, se ha documentado que, para lograr efectos duraderos es necesario estimular durante al menos tres minutos con una intensidad de al menos 0,6 mA (Nitsche y Paulus, 2000).

El protocolo utilizado en tDCS generalmente incluye la utilización de un par de esponjas (aproximadamente 25-35 cm²) empapadas con aproximadamente 6 ml de solución salina (esto para minimizar la resistencia de la piel y lograr un contacto suficientemente firme), se estimula el sitio objetivo –dependiendo del objetivo del estudio- por un tiempo alrededor a los 20 minutos con corrientes directas de 1 a 2 mA, la corriente se envía al cuero cabelludo del sujeto con un periodo de aceleración y desaceleración de generalmente 30 segundos al inicio y al final de cada sesión, el posicionamiento de los electrodos se define con base en el sistema internacional *10/10* o *10/20* y en relación a los objetivos del estudio (Zhao et al., 2017).

2.8.2.3 Aplicabilidad clínica

Son varios los estudios en los que se ha utilizado tDCS como procedimiento para la intervención tanto en patologías neurológicas como neuropsiquiátricas. Dentro de ellos se destaca el uso de tDCS para el tratamiento de la Depresión, una patología neuropsiquiátrica que se encuentra dentro de las cinco enfermedades más discapacitantes del mundo, para la cual el tratamiento farmacológico utilizado tradicionalmente es relativamente efectivo, sin embargo, esta modalidad de tratamiento genera efectos secundarios de gran importancia, conduciendo así a que el tratamiento deba interrumpirse, por ello, surge la necesidad de nuevas opciones para la intervención de pacientes con esta patología y tDCS se muestra como alternativa prometedora debido a los importantes hallazgos sobre su efectividad (Brunoni et al., 2012b). Boggio et al., (2008) en un ensayo clínico con tres grupos (activo, control activo y control placebo), aplicaron tDCS durante 10 sesiones de 2 mA durante 20 minutos. Para la estimulación en los grupos activo y control placebo se ubicó el electrodo anódico sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el catódico sobre el área supraorbital derecha; para el grupo control activo, se ubicó el ánodo sobre la corteza occipital y el cátodo sobre el área supraorbital derecha. Los resultados del estudio muestran reducciones significativas en las

puntuaciones de depresión después de las sesiones de tDCS en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, en comparación con tDCS en la corteza occipital, tales efectos se mantuvieron durante un mes después del tratamiento. Al respecto, en esta patología se ha advertido un mayor uso de implementación de la técnica, ello se evidencia en un metaanálisis de varios estudios que evalúan el efecto de tDCS en la Depresión, dentro del mismo se incluyeron 10 estudios (controlados y abiertos) y se descubrió que tDCS activo es más efectivo en comparación de tDCS *Sham* para la reducción de la severidad de los síntomas, con una reducción aproximada del 29% y sus efectos persistieron en el seguimiento de 1 mes después del tratamiento (Kalu et al., 2012).

En la Esquizofrenia también se ha probado el uso de tDCS. Brunelin et al., (2012) estudiaron los efectos de esta técnica en las alucinaciones auditivas verbales y síntomas negativos (ejemplo: abolición, alogia o abstinencia emocional) de pacientes esquizofrénicos, para ello estimularon durante 20 minutos con 2 mA dos veces al día durante 5 días, con el electrodo anódico la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y con el cátodo la corteza temporoparietal izquierda. Los resultados indican que las alucinaciones verbales auditivas se redujeron significativamente después del uso de tDCS y su efecto duró hasta 3 meses después del tratamiento, asimismo se observó mejora en los síntomas negativos.

Por su parte, la Esclerosis Múltiple (EM) es una de las enfermedades neurológicas más comunes la cual causa grave discapacidad en quienes la padecen, por tanto, también ha sido foco en la investigación con tDCS. Dentro de los principales dominios con mayores hallazgos se encuentra la fatiga (Lefaucheur, 2017), al respecto Ferrucci et al., (2014) con el objetivo de evaluar los efectos de tDCS en la fatiga de pacientes con EM después de cinco sesiones consecutivas de tDCS, estimularon durante 15 minutos con una intensidad de 1.5 mA durante 5 días consecutivos, para ello se ubicó el electrodo anódico sobre la corteza motora y el cátodo sobre el músculo deltoides derecho. Los resultados de la investigación indican reducción significativa en la fatiga después de las sesiones de tDCS, además los beneficios persistieron hasta 3 semanas después del tratamiento.

También, se ha investigado la efectividad de tDCS en trastornos del movimiento, un ejemplo de ello fue el estudio experimental de Rosset-Llobet et al., (2015) quienes analizaron

si el uso de tDCS durante el proceso de neurorehabilitación para músicos con distonía focal primaria en lograba aumentar la efectividad de la terapia, por lo cual los pacientes fueron sometidos a un curso de neurorrehabilitación junto con tDCS durante dos semanas (10 sesiones). Para ambos grupos (experimental y control) el electrodo cátodo se ubicó en el hemisferio contralateral a la mano afectada, con una intensidad de 2 mA y una duración de 20 minutos, para el grupo control el estimulador se desconectó a los 30 segundos. Los resultados del estudio muestran que ambos grupos obtuvieron mejoría significativa después de las dos semanas de la terapia de neurorehabilitación, no obstante, para los pacientes del grupo experimental la mejora fue significativamente mayor en comparación con el grupo que recibió estimulación *Sham*. En concordancia con estos hallazgos, tDCS demuestra ser una técnica segura que podría potenciar el efecto de la terapia de neurorehabilitación en pacientes con trastornos del movimiento como la distonía focal específica.

El Accidente Cerebrovascular (ACV) es un problema de salud mundial que causa principalmente una discapacidad motora en quien lo padece, por ello la recuperación de la función motora después del ACV es uno de los problemas más importantes que se han abordado en neurorrehabilitación (Lefaucheur, 2017). En este sentido, se han realizado varios estudios para determinar la efectividad de tDCS como método de intervención para esta patología. Khedr et al. (2013) con el objetivo de determinar el efecto a largo plazo de tDCS en la recuperación motora en pacientes después de un ACV subagudo, realizaron un estudio experimental con tres grupos: estimulación anódica (sobre el hemisferio afectado), catódica (sobre el hemisferio no afectado) y *Sham*. El electrodo activo se ubicó sobre el área de la mano de la corteza motora M1 y el electrodo restante sobre la región supraorbital contralateral, cada grupo recibió una intensidad de 2 mA durante 25 minutos cada día durante 6 días consecutivos, el grupo *Sham* se estimuló durante 2 minutos. Los resultados del estudio muestran mejoría significativa para los grupos que recibieron estimulación anódica y catódica (sin diferencias significativas entre los dos) más que el que recibió estimulación *Sham*, asimismo los resultados favorables no solo se observaron en la extremidad superior, sino también, en el rendimiento de la extremidad inferior en el lado afectado, lo cual indica que tDCS es una técnica beneficiosa para la rehabilitación motora de pacientes con ACV.

Teniendo en cuenta los reportes señalados por los estudios anteriormente descritos,

se puede destacar que la tDCS posee una alta efectividad en el tratamiento de distintas patologías. Si bien esta técnica se ha implementado con mayor proporción en enfermedades neuropsiquiátricas, también se presenta como una alternativa viable en sujetos con enfermedades motoras y neurodegenerativas como la EPI.

2.8.2.4 Aplicabilidad clínica en EPI.

Los efectos y alcances de la técnica de tDCS van en directa relación con la intensidad, el tipo de polaridad, la región cerebral y el tiempo de duración de la estimulación (Benninger et al., 2010), si bien no existe estandarización ni consenso total respecto a los parámetros a implementar en los procesos investigativos, a la fecha, se cuenta con un cuerpo empírico que incentiva a utilizar a la tDCS en diversos tipos de patologías neurológicas y por tanto en condiciones neurodegenerativas como la EPI.

Si bien el cuerpo empírico sobre los efectos de tDCS en la EPI es escaso, a la fecha, se pueden encontrar hallazgos investigativos sobre los efectos que tiene esta técnica, tanto en síntomas motores como no motores en pacientes con esta condición neurológica.

2.8.2.4.1 Aplicabilidad en síntomas motores de EPI

En referencia a los síntomas motores, Fregni et al., (2006) evaluaron los efectos de tDCS en la función motora y las características del potencial evocado motor (MEP) de pacientes con EPI. Para ello, diseñaron un estudio en donde ejecutaron varios experimentos, en los que estimularon con una intensidad de 1 mA durante 20 minutos -para los pacientes de grupo control el estimulador se apagó 5 segundos después del inicio-. En el primer experimento, se subdividieron tres: en E1a se seleccionaron dos grupos (ambos recibieron tDCS real y *Sham*), para ambos el ánodo se ubicó en la corteza motora primaria (M1); en el E1b, fueron distinguidos dos grupos (ambos recibieron tDCS real y *Sham*), para los cuales se posició el electrodo cátodo sobre M1. En ambos experimentos, las sesiones de tDCS real y *Sham* fueron realizadas con un intervalo de 48 horas para disminuir efectos de arrastre. En el E1c, los pacientes del experimento 1 y 2, recibieron una sesión adicional de tDCS anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral. Por su parte, en el segundo experimento se evaluaron las características del MEP comparando los resultados de cada grupo en cada experimento.

Los resultados del estudio indican mejora significativa de la función motora en pacientes con EPI después de tDCS anódica sobre M1, en comparación con estimulación *Sham*, ello sugiere además que los efectos son particulares de acuerdo con la polaridad de la técnica y el sitio de estimulación, pues en contraste con lo anterior, si bien la estimulación catódica en M1 y anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral reportaron ciertas mejoras, estas no difirieron de manera significativa con la estimulación *Sham*. Asimismo, los resultados muestran que después de tDCS anódica sobre M1 se genera un aumento en la amplitud de MEP en comparación con *Sham* y en contraste con la estimulación catódica, pues esta última lo reduce ligeramente.

Del mismo modo, Benninger et al. (2010) con el fin de determinar la eficacia de tDCS en el tratamiento de síntomas como la disminución de la marcha y la bradicinesia en pacientes con EPI, realizaron un estudio experimental con dos grupos (experimental y control). En el grupo experimental se ubicó el electrodo anódico ya sea en el área motora y premotora o corteza prefrontal (se estimuló solo un área objetivo durante cada sesión y se alternó la posición entre cada sesión, así cada área se estimuló 4 veces) y el electrodo catódico en la mastoides con una duración de ocho sesiones durante dos semanas y media y una intensidad de 2 mA durante 20 minutos; y en el grupo control se aplicó estimulación falsa (*Sham*) y los electrodos ánodo y cátodo fueron ubicados en la frente a una distancia de 1 cm el uno del otro, además de dos electrodos desconectados en mastoides con una intensidad de 1 mA durante un tiempo de 1 a 2 minutos. Los resultados de esta investigación indican que el uso de tDCS en la corteza prefrontal y motora refleja un mejoramiento en la bradicinesia de las extremidades superiores durante más de tres meses y de la marcha durante periodos de tiempo más breves en pacientes con EPI, por lo cual esta técnica refleja un potencial terapéutico de síntomas motores de dicha enfermedad.

Asimismo, Valentino et al., (2014) estudiaron la seguridad y la eficacia de tDCS sobre la corteza motora primaria en pacientes con EPI que presentan congelación de la marcha (*Freezing Of Gait* - (FOG)), por lo cual, realizaron un estudio experimental, en el cual se efectuaron 5 sesiones de tDCS real seguidas y tDCS *Sham* según correspondiera la aleatoriedad, aquellas personas que se sometieron a tDCS anódica en un primer momento fueron cambiados por tDCS *Sham* en el segundo momento del proceso y viceversa, esto,

presentando un intervalo de tiempo de 3 meses entre cada cambio para evitar posibles sesgos relacionados con los efectos de arrastre. Los pacientes fueron sometidos a tDCS con una intensidad de 2 mA por 20 minutos en tDCS *Sham* se desconectó el estimulador 30 segundos después de iniciada la sesión. El electrodo anódico se posicionó sobre la corteza motora primaria correspondiente al hemicuerpo donde presenta el FOG, y el electrodo catódico sobre la corteza orbitofrontal contralateral. De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa mejoría significativa de la marcha, con reducción en el número y duración de episodios de FOG, junto con una reducción significativa en el puntaje de la Escala de Calificación de la Enfermedad de Parkinson Unificada después de las sesiones de tDCS.

De modo similar, Kaski et al., (2014) evaluaron el efecto que tiene la combinación de tDCS-anodal con entrenamiento físico, en el mejoramiento de la marcha y el equilibrio en pacientes con EPI, para ello implementaron un estudio doble ciego comparativo en el cual participaron dos grupos, el primer grupo realizó un entrenamiento de la marcha y el equilibrio, mientras se ejecutaba el protocolo de estimulación el cual se administró con una intensidad de 2 mA por 15 minutos para tDCS real y una intensidad de 2 mA por 30 segundos para tDCS *Sham*, a los 7 días los pacientes recibieron la estimulación opuesta a la primera junto con el entrenamiento físico; el segundo grupo solamente recibió tDCs (real o *Sham*) repitiendo 7 días después tDCS (real o *Sham*) contraria a la primera. Los resultados indican que la combinación de estos dos tipos de intervenciones incrementa la velocidad de la marcha de los pacientes, además de mejorar el equilibrio en comparación con los pacientes que solo recibieron tDCS.

Igualmente, Manenti et al., (2014) evaluaron el efecto de tDCS sobre la corteza prefrontal dorsolateral en el rendimiento motor de pacientes con EPI, esto mediante el *Timed Up and Go test* (TUG). Para ello, realizaron un estudio experimental, en el cual se estimuló con una intensidad de 2 mA durante 7 minutos y para la estimulación *Sham*, el estimulador se desactivó 10 segundos iniciada la sesión. El ánodo se ubicó sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y derecha y el electrodo de referencia se fijó en el área supraorbital contralateral. Cada sujeto recibió estimulación *Sham* y tDCS anódica en el hemisferio izquierdo y derecho. Los resultados muestran mejoría en la función motora de pacientes con EPI después de tDCS en la corteza prefrontal dorsolateral contralateral al lado con más

afectación, esto en comparación a la estimulación *Sham*.

Asimismo, Costa-Ribeiro et al., (2016a) investigaron los efectos de tDCS en la movilidad funcional de pacientes con EPI, esto en combinación con la administración de *Cueing Gait Training* (CGT). Para ello fue necesario llevar a cabo un estudio experimental donde seleccionaron dos grupos (experimental y control). Para ambos, se estimuló con 2 mA durante 13 minutos, posicionando el ánodo 2 cm por delante del vértice (Cz) y el cátodo en el área supraorbital del hemisferio contralateral del lado más afectado, sin embargo, para el grupo control el estimulador fue desconectado después de 30 segundos del inicio de tDCS; esto previo a la administración de CGT de 30 minutos. De acuerdo con los resultados, se muestra que ambos grupos lograron mejoras significativas después del entrenamiento, no obstante, el grupo experimental después de tDCS logró prolongar los efectos positivos en la mejora de la movilidad funcional de estos pacientes.

Del mismo modo, Costa-Ribeiro et al., (2016b) realizaron un estudio sobre el efecto dependiente de la dopamina de la combinación de tDCS con el entrenamiento de la marcha con señales visuales, en la excitabilidad cortical y la movilidad funcional en pacientes con EPI. Para lo cual, seleccionaron dos grupos (experimental y control) que recibieron una intensidad de 2 mA durante 13 minutos para la estimulación real y 30 segundos para *Sham*. El electrodo anódico se ubicó 2cm por delante del vértice (Cz) y el catódico sobre el área supraorbital en el hemisferio del lado más afectado. Posteriormente fue administrado el entrenamiento de la marcha para ambos grupos. Los resultados indican que, en cuanto a la movilidad funcional, si bien tDCS no aumentó la medida del efecto del entrenamiento, sí logró un efecto de manera más pronta (desde la segunda sesión) y que se pudo prolongar hasta un mes después de culminado el tratamiento, esto en comparación con el grupo control, quienes obtuvieron resultados solo hasta 7 semanas después de iniciado el estudio. En referencia a la excitabilidad cortical, la tDCS logró extender el efecto hasta un mes después, en contraste con el grupo control para los cuales el efecto beneficioso terminó al finalizar las sesiones terapéuticas. Se considera así que los efectos de la excitabilidad cortical como resultado de la administración del entrenamiento en combinación con tDCS parecen ser dependientes del nivel de dopamina, pues estos se observaron solo en la condición de medicación "on".

También, Schabrun, Lamont & Brauer (2016) analizaron la viabilidad y seguridad de la combinación entre tDCS y una intervención de entrenamiento de marcha dual en pacientes con EPI. De acuerdo con ello, llevaron a cabo un estudio experimental con dos grupos (experimental y control). Ambos grupos recibieron 9 sesiones de entrenamiento de marcha de doble tarea durante 3 semanas, en combinación con sesiones de tDCS con una intensidad de 2 mA durante 20 minutos para la estimulación real y para el grupo control el estimulador se desconectó a los 20 segundos después del inicio. Los electrodos se posicionaron en la misma ubicación en ambos grupos: el ánodo en la corteza motora primaria izquierda y el cátodo en la región supraorbital contralateral según el sistema 10/10. Pues bien, los resultados obtenidos, muestran mejora en la marcha en condiciones de doble tarea y bradicinesia de manera inmediata, además el efecto beneficio logró mantenerse después de 12 semanas de entrenamiento; concluyeron, además, que el único parámetro que tuvo mejoría por el uso del tDCS fue en el número de respuestas correctas mientras realizaban el *Timed Up-n-Go* (TUG) de doble tarea, permitiendo así, fortalecer la reproducción de palabras y habilidades de conteo.

Por su parte, Lattari, et al. (2017) en una investigación sobre los efectos de tDCS en el equilibrio y la movilidad funcional de pacientes con EPI, desarrollaron un estudio doble ciego, cruzado en el que cada participante completó dos condiciones experimentales: tDCS y *Sham*, para ambas la ubicación de los electrodos fue la misma, el ánodo se colocó en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el cátodo se dispuso en la corteza orbitofrontal derecha con una intensidad de 2 mA, la distinción entre las condiciones consistió en el tiempo de duración de la estimulación, mientras para tDCS el tiempo fue de 20 minutos, para *Sham*, el estimulador se apagó después de 30 segundos, las condiciones experimentales fueron llevadas a cabo al menos con 48 horas de separación como medida para evitar posibles efectos de arrastre. Los resultados de la investigación muestran mejora significativa en el equilibrio y la movilidad funcional de los pacientes con el uso de tDCS, en comparación con la estimulación *Sham*, de esta manera, dichos hallazgos sugieren que los mecanismos compensatorios subyacentes a la función motora en pacientes con EPI pueden haber sido mejorados por el uso de esta técnica y su ubicación en el área cerebral (corteza prefrontal dorsolateral izquierda).

Igualmente, Yotnuengnit et al. (2017) estudiaron los efectos combinados de tDCS y la terapia física en la capacidad de la marcha en los pacientes con EPI, para lo cual, llevaron a cabo un experimento con tres grupos (dos experimentales y uno control), en el primero se administró solo tDCS, en el segundo grupo, se utilizó tDCS en combinación con fisioterapia y el tercer grupo recibió estimulación *Sham* más fisioterapia. Se estimuló durante 30 minutos con una intensidad de 2 mA, ubicando el electrodo ánodo en la corteza motora y el cátodo en el área supraorbital durante tres sesiones, para el tercer grupo la estimulación se administró durante 1 minuto. Los hallazgos indican que todas las intervenciones resultaron beneficiosas en la marcha de los pacientes con tDCS, en específico la velocidad al caminar y la longitud del paso, asimismo, el segundo grupo, combinado, no mostró cambios significativos diferentes a los dos restantes. Los resultados tuvieron una duración de al menos 8 semanas después de la intervención.

Del mismo modo, Da Silva et al. (2018) realizaron un estudio en el cual investigaron si con una sola sesión de tDCS puede verse modificado la cinemática de la marcha en individuos con EPI, llevando a cabo un experimento doble ciego controlado por simulación con dos grupos de personas con EPI, el primer grupo recibió tDCS-anodal ubicando el electrodo ánodo 1,8 cm anterior al vértice aproximadamente a la ubicación de la corteza motora primaria y corteza motora suplementaria, el cátodo se ubicó sobre la región supraorbital del lado más afectado, se estimuló con una intensidad de corriente de 2 mA durante 15 minutos, el segundo grupo recibió tDCS *Sham* ubicando los electrodos en la misma posición e intensidad de corriente, pero, durante 30 segundos. Posterior al proceso de estimulación se realizaba una evaluación de la cinemática de la marcha comparándola luego con la evaluación inicial. Según los resultados obtenidos, los participantes con tDCS-anodal presentan una disminución en la cadencia de la marcha, tendencias de un aumento en la longitud del paso y duración de marcha en comparación con el grupo tDCS *Sham*, además, no se encontró diferencia significativa en ningún otro aspecto.

Ahora bien, Hadoush et al., (2019) investigaron los efectos terapéuticos de la tDCS anódica bilateral en el factor neurotrófico derivado del cerebro (en inglés *Brain-Derived Neurotrophic Factor* - BDNF) así como los cambios en el nivel de séricos y las funciones motoras en pacientes con EPI, por lo cual realizaron un estudio de viabilidad en el que los

participantes recibieron estimulación anodal bilateral, ubicando los electrodos anódicos sobre el área prefrontal dorsolateral derecha e izquierda y la corteza motora primaria derecha e izquierda, por su parte, los electrodos catódicos sobre el área supraorbital izquierda y derecha, con una intensidad de 1 mA durante 20 minutos, este proceso se llevó a cabo durante diez sesiones (cinco sesiones por semana con receso de dos días), antes y después del proceso de estimulación realizaron análisis de los niveles séricos de dopamina y BDNF así como la puntuación total de la Escala de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson II (MDS-UPDRS-III) total y sub-puntuaciones de discapacidad. Según los resultados obtenidos, los participantes presentaron un aumento significativo en el nivel sérico de BDNF, a su vez, reportan una mejoría significativa en las funciones motoras (disminución en la puntuación / sub-puntuaciones totales de MDS-UPDRS-III), encontrando una correlación estadística significativa entre la mejora de las funciones motoras y el aumento de niveles BDNF; en cuanto al nivel de dopamina, no encontraron cambios significativos.

Por su parte, Schoellmann et al., (2019) investigaron los efectos de tDCS sobre el área sensoriomotora izquierda en el resultado clínico de síntomas motores, el rendimiento motor fino de la mano derecha, así como la actividad cortical y la sincronización en el rango beta alto de pacientes con EPI, para ello realizaron un estudio doble ciego compuesto por dos grupos (experimental y control), en el cual se estimuló con el electrodo anódico sobre la corteza sensoriomotora izquierda y el catódico sobre área prefrontal derecha para ambos grupos, con una intensidad de 1mA durante 20 minutos y 40 segundos para *Sham*; las condiciones tDCS y *Sham* fueron administradas en dos días, con un estudio del registro de los síntomas motores clínicos previo a la estimulación, un primer post inmediatamente finalizada y pasados 30 minutos el segundo post, asimismo, en cada sesión se realizó un registro de Electroencefalografía y Electromiografía en reposo y durante la ejecución de una tarea de precisión motora isométrica. Los resultados indican mejora significativa en los síntomas motores de la mano derecha después de tDCS, con una duración de los efectos de al menos 30 minutos, las características neurofisiológicas reportaron una modulación de la actividad de la tarea motora y una coherencia de subintervalo del rango beta alto 22 a 27 Hz después de tDCS, del área sensoriomotora izquierda y el área frontal derecha.

No obstante, si bien los hallazgos de esta técnica sugieren en mayor cuantía efectos

positivos, se encuentran también resultados que no son concluyentes como efectivos o por el contrario, generaron efectos negativos. En relación a lo anterior, Criminger et al. (2018) investigaron el efecto de tDCS en conjunto con la actividad concurrente y la caminata de doble tarea en pacientes con EPI, para esto realizaron un estudio experimental con un grupo de 16 participantes quienes recibieron 3 sesiones de tDCS (sentado, en bicicleta y jugando un videojuego en el Nintendo Wii) y una sesión de estimulación *Sham*. Para ello, ubicaron el electrodo ánodo sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el cátodo sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha, estimulando durante 20 minutos con una intensidad de 2 mA y para *Sham*, estimulando durante 30 segundos con 1 mA. Durante tDCS sentado y *Sham*, los pacientes se sentaron sin una actividad concurrente, mientras que en tDCS en bicicleta debieron pedalear a una intensidad aeróbica moderada y en tDCS Wii, jugaron un videojuego de golf ya sea de pie o sentado de acuerdo con la tolerancia individual. Después de cada sesión, realizaron una sola tarea de Timed Up and Go (TUG) atención y la actividad de doble tarea (TUG motor y TUG cognitiva). Los resultados reportan que no se encontró alguna mejoría significativa en relación al rendimiento en las condiciones TUG, esto de manera independiente de la condición tDCS o la actividad concurrente, no obstante, el examen que realizaron con respecto al costo de doble tarea sugirió que el protocolo utilizado de tDCS bi-hemisferio, al ser combinado con una actividad aeróbica o cognitiva concurrente puede propiciar un beneficio específico de la tarea.

Asimismo, Swank, Mehta & Criminger (2016) realizaron un estudio en el cual examinaron el efecto de un protocolo tDCS bilateral en la marcha de doble tarea en pacientes con EPI. Por lo cual, llevaron a cabo un experimento correspondiente a 2 sesiones de protocolo tDCS (1 real y 1 *Sham*) separados por 7 días, con una intensidad de 2 mA por 20 minutos durante tDCS real y una intensidad de 1 mA por 30 segundos y posterior desconexión durante tDCS *Sham*, después de cada protocolo tDCS (activa y simulada) efectuaron las condiciones de tarea única y doble (TUG) (TUG solo, TUG motor, TUG cognitivo) Los resultados obtenidos demostraron una reducción de costo cognoscitivo de doble tarea, no obstante, no arrojaron resultados que indiquen una mejoría significativa con respecto a la marcha de doble tarea.

Finalmente, Verherden, Purdey, Burnett, Cole & Ashbun, (2013) analizaron la

hipótesis en la cual el uso del tDCS suministrada solamente una vez mejoraría las medidas más sensibles de la estabilidad postural y la movilidad funcional en pacientes con EPI. Para ello, realizaron un estudio experimental, en el cual los participantes fueron sus propios controles, siendo estimulados con una intensidad de 1 mA durante 15 minutos en tDCS real y 10 segundos en tDCS *Sham*. La ubicación de los electrodos fue la misma para todas las condiciones, el ánodo se localizó sobre la corteza motora primaria del hemisferio dominante y el cátodo en la región supraorbital contralateral. De acuerdo con los resultados obtenidos, se sugiere que no existe un efecto inmediato y todo lo contrario, podría generar una posible disminución en el rendimiento motor de los pacientes.

2.8.2.4.2 Aplicabilidad en síntomas no motores de EPI

En cuanto a los alcances de esta técnica en la intervención de síntomas no motores, si bien la evidencia sobre los efectos de tDCS es limitada, los reportes hasta la fecha son concluyentes en que no se genera un efecto negativo en la cognición. En referencia a lo anterior, en un estudio sobre los efectos de la tDCS en la memoria de trabajo de pacientes con EPI, Boggio et al., (2006) investigaron el uso de esta técnica mediante un estudio experimental con tres grupos (dos experimentales y uno control), en el primero se estimuló con 1 mA durante 20 minutos, ubicando el ánodo sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el cátodo sobre la órbita contralateral, en el segundo, se ubicó el ánodo sobre la corteza motora primaria y el cátodo en el área supraorbital derecha, con una intensidad de 2 mA durante 20 minutos, por último, al grupo control se le ubicaron los electrodos en la misma posición del grupo uno, pero con una duración de 30 segundos. Los resultados obtenidos muestran mejora significativa en la memoria de trabajo para el grupo experimental que recibió la estimulación anódica en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, en contraste con los otros grupos que no presentaron cambios significativos en este dominio, por lo cual esta técnica advierte un potencial beneficio en intervención sobre la memoria de trabajo de pacientes con EPI.

También se han realizado estudios sobre tDCS y lenguaje, un ejemplo es la investigación de Pereira et al. (2013) quienes evaluaron los efectos de tDCS en las redes fonémicas y semánticas de fluidez funcional de pacientes con EPI, para ello, ejecutaron un

experimento en el cual se estimuló con el electrodo anódico la corteza prefrontal dorsolateral izquierda o la corteza temporoparietal izquierda y con el catódico el área supraorbital derecha, el tiempo de duración fue de 20 minutos con una intensidad de 2 mA. Los resultados de la investigación señalan que la estimulación anódica de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda mejora significativamente la conectividad funcional en las redes relacionadas con la fluidez verbal, por lo cual, se sugiere que esta técnica resulta útil para el mejoramiento de la fluidez fonémica de pacientes con EPI, pues su uso en regiones específicas del cerebro induce cambios en las redes funcionales que inciden de manera significativa el desempeño de los pacientes.

Por su parte, Doruk et al. (2014) evaluaron los efectos inmediatos y a largo plazo de tDCS en funciones cognitivas, síntomas depresivos y funciones motoras en pacientes con EPI. Para ello, realizaron un estudio experimental compuesto por tres grupos (dos experimentales y uno control) en el que el primero, recibió la estimulación anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y la catódica en la región supraorbital derecha; el segundo recibió la estimulación anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha y la catódica en la región supraorbital izquierda y por último, el tercer grupo recibió estimulación *Sham* ubicando aleatoriamente las posiciones de los electrodos ánodo y cátodo de los grupos experimentales. El tiempo de estimulación fue de 20 minutos con una intensidad de 2 mA para los grupos experimentales y para el grupo control la corriente se aplicó durante 30 segundos. De acuerdo con los resultados, se reportó que el uso de tDCS sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha e izquierda mejora las funciones ejecutivas (funciones cognitivas, habilidades visoespaciales, razonamiento abstracto, y memoria de trabajo) demostrando un efecto beneficioso a largo plazo, en contraste con las funciones motoras, las cuales no mostraron mejoría después del uso de la técnica sobre dichas áreas. En cuanto a los síntomas depresivos, hubo una mejoría después de las 10 sesiones de tDCS sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Lo anterior sugiere que tDCS anódica sobre la corteza prefrontal podría ejercer cambios favorables para las funciones cognitivas sin la alteración o empeoramiento de síntomas motores y el estado de ánimo de los pacientes con EPI.

En otro estudio, Manenti et al., (2016) investigaron los efectos de tDCS sobre la corteza prefrontal dorsolateral en combinación con terapia física en pacientes con EPI. Para

ello realizaron un experimento con dos grupos (experimental y control) a los cuales se estimuló con una intensidad de 2 mA durante 25 minutos, para el grupo control se apagó 10 segundos después del comienzo de la estimulación. El electrodo ánodo se posicionó sobre la corteza prefrontal dorsolateral contralateral al hemicuerpo afectado. Todos los participantes fueron sometidos a 25 minutos de terapia física durante cada sesión de tDCS. Los resultados del estudio señalan que tDCS anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral genera una mejora significativa en el desempeño cognitivo de los pacientes con EPI, cuyos resultados pueden prolongarse hasta tres meses después de finalizado el tratamiento, en comparación con estimulación *Sham*. En cuanto a las funciones motoras, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Asimismo, Manenti et al., (2018), investigaron los efectos de la tDCS combinada con el entrenamiento cognitivo computarizado y los trastornos del estado de ánimo en pacientes con EPI, llevando a cabo un estudio experimental doble ciego en el cual participó un grupo de personas quienes recibieron estimulación anodal o *Sham*, para ello ubicaron el electrodo en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda estimulando durante 25 minutos con 2 mA, para *Sham* hicieron uso de la misma intensidad con una duración al inicio de 10 segundos y 10 segundos antes de finalizar, al mismo tiempo que los pacientes eran estimulados realizaban un entrenamiento cognitivo computarizado mediante el software BrainHQ, este procedimiento duró dos semanas de aplicación diaria de tDCS (*Anodal* o *Sham*) en conjunto con el entrenamiento cognitivo computarizado tomando los fines de semana libres para un total de 10 sesiones. En los resultados obtenidos se observó una reducción significativa de los síntomas depresivos en el grupo de tDCS anodal desde la primera valoración hasta el último seguimiento después del tratamiento a los 3 meses de finalización, a su vez una mejoría en el rendimiento cognitivo a nivel del lenguaje, funciones atencionales y ejecutivas en ambos grupos después del tratamiento y durante el seguimiento, siendo la fluidez verbal fonémica aquella que mostró mayores cambios significativos desde el inicio en el grupo de tDCS anodal.

De igual modo, Bueno et al., (2019), realizaron un estudio acerca de la efectividad de la aplicación de tDCS en los síntomas no motores y motores en pacientes con EPI, para lo cual, llevaron a cabo un estudio doble ciego, aleatorizado y de control simulado en el que los

participantes recibieron estimulación Anodal o *Sham*, ubicando así el electrodo anódico sobre la corteza dorsolateral prefrontal y el electrodo catódico en la corteza orbitofrontal derecha en cada sujeto, con una intensidad de 2 mA durante 20 minutos para estimulación Anodal, mientras que en la estimulación *Sham* se presentó la misma intensidad de energía, pero, con una duración de 30 segundos, este proceso se llevó a cabo en dos días con un periodo de suspensión de una semana entre el día uno y el día dos, alternando el proceso de estimulación según la condición inicial de cada sujeto, con la aplicación previa a cada estimulación de las pruebas de TMT parte B, prueba de Fluencia Verbal, prueba Stroop y la prueba *Timed Up and Go*. Según los resultados obtenidos, se encontraron diferencias significativas en los tiempos de respuesta de las pruebas del componente cognitivo TMT parte B y Stroop en sujetos a quienes se les administró la condición inicial de estimulación anodal, de igual forma, evidenciaron diferencias significativas en la prueba de Fluidez Verbal en sujetos con condición inicial de estimulación anodal en comparación con los de condición inicial *Sham*, sin embargo, no encontraron diferencias significativas en la prueba motora *Timed Up and Go* ni en las observaciones con respecto a la marcha de los participantes.

Por su parte, Adenzato et al., (2019), con el objetivo de determinar los efectos de tDCS en la Teoría de la Mente de pacientes con EPI, llevaron a cabo un estudio experimental con dos grupos: experimental (20 sujetos con EPI) y control (20 sujetos sanos). El electrodo ánodo se ubicó sobre la corteza prefrontal media - Fpz y el cátodo entre la corteza occipital Oz e Inion, con una intensidad de 1.5 mA durante 6 minutos para tDCs activo y 20 segundos para *Sham* (10 s al inicio y antes finalizar la sesión), esto, en dos sesiones de estimulación; previo a tDCS se administró la tarea *Reading the Mind in the Eyes* y durante cada sesión se administró un video de una tarea cognitiva de la Teoría de la Mente: *Attribution of Intentions*. Los resultados del estudio muestran que tDCS mejora la capacidad cognitiva de la Teoría de la Mente de pacientes con EPI, relacionado con una reducción significativa de la latencia en las tareas administradas, lo cual sugiere el uso de esta técnica como un intento para el mejoramiento de las dificultades que presenta dicha población en este dominio.

En resumen, se puede apreciar que, de los 23 estudios consultados, 16 proporcionan evidencia sobre los efectos de tDCS en síntomas motores, de los cuales 13 reportan un efecto positivo y 3 sugieren un resultado nulo o negativo; por su parte, en cuanto a la aplicabilidad

de tDCS en síntomas no motores, los 7 estudios consultados reportan evidencia favorable respecto al efecto de la técnica.

Por otra parte, se destaca que en relación a los parámetros de estimulación no hay una consistencia establecida ya que la intensidad de la corriente oscila de manera poco consistente entre 1mA (Boggio et al., 2006; Fregni et al., 2006; Benninger et al., 2010; Verherden, Purdey, Burnett, Cole & Ashbun, 2013; Kaski et al., 2014; Swank, C., Mehta, J., & Criminger, C., 2016; Hadoush et al., 2019; Schoellmann et al., 2019), 1.5mA (Adenzato et al., 2019) y 2mA (Boggio et al., 2006; Benninger et al., 2010; Pereira et al., 2013; Doruk et al., 2014; Kaski et al., 2014; Manenti et al., 2014; Valentino et al., 2014; Costa-Ribeiro et al., 2016a; Costa-Ribeiro et al., 2016b; Manenti et al., 2016; Schabrun, Lamont & Brauer, 2016; Swank, C., Mehta, J., & Criminger, C., 2016; Lattari, et al., 2017; Yotnuengnit et al., 2017; Criminger et al., 2018; Da silva et al., 2018; Manenti et al., 2018; Bueno et al., 2019), predominantemente la localización de los electrodos con corriente eléctrica positiva se realiza en la corteza prefrontal dorsolateral (Boggio et al., 2006; Fregni et al., 2006; Pereira et al., 2013; Doruk et al., 2014; Manenti et al., 2014; Manenti et al., 2016; Swank, C., Mehta, J., & Criminger, C., 2016; Lattari et al., 2017; Criminger et al., 2018; Manenti et al., 2018; Hadoush et al., 2019), en la corteza motora primaria (Boggio et al., 2006; Fregni et al., 2006; Verherden, Purdey, Burnett, Cole & Ashbun, 2013; Valentino et al., 2014; Schabrun, Lamont, & Brauer, 2016; Yotnuengnit et al., 2017; Hadoush et al., 2019), en el vértice (Kaski et al., 2014; Costa-Ribeiro et al., 2016a, Costa-Ribeiro et al., 2016b), en el área motora y premotora o corteza prefrontal (Benninger et al., 2010; Da silva et al., 2018) en la corteza prefrontal media (Adenzato et al., 2019), en la corteza sensoriomotora izquierda (Schoellmann et al., 2019) y en la corteza temporoparietal izquierda (Pereira et al., 2013). Mientras que la localización del electrodo de corriente eléctrica negativa se ubica en la región supraorbital derecha o izquierda (Boggio et al., 2006; Pereira et al., 2013; Verherden, Purdey, Burnett, Cole & Ashbun, 2013; Doruk et al., 2014; Manenti et al., 2014; Valentino et al., 2014; Costa-Ribeiro et al., 2016a; Costa-Ribeiro et al., 2016b; Schabrun, Lamont, & Brauer, 2016; Lattari, et al., 2017; Yotnuengnit et al., 2017; Da silva et al., 2018; Manenti et al., 2018; Hadoush et al., 2019), en mastoides (Benninger et al., 2010), en corteza motora primaria (M1) (Fregni et al., 2006), en la corteza dorsolateral prefrontal derecha (Swank, C.,

Mehta, J. & Criminger, C., 2016; Criminger et al., 2018), en la corteza prefrontal derecha (Schoellmann et al., 2019) y en la corteza orbitofrontal contralateral (COF) (Valentino et al., 2014; Bueno et al., 2019), en inion (Kaski et al., 2014) y entre la corteza occipital e inion (Adenzato et al., 2019). La duración de las sesiones puede ser entre 6 minutos (Adenzato et al., 2019) 7 minutos (Manenti et al., 2014), 13 minutos (Costa-Ribeiro et al., 2016a; Costa-Ribeiro et al., 2016b), 15 minutos (Verherden, Purdey, Burnett, Cole & Ashbun, 2013; Kaski et al., 2014; Da silva et al., 2018), 20 minutos (Boggio et al., 2006; Fregni et al., 2006; Benninger et al., 2010; Pereira et al., 2013; Doruk et al., 2014; Valentino et al., 2014; Schabrun, Lamont & Brauer, 2016; Swank, C., Mehta, J., & Criminger, C., 2016; Lattari, et al., 2017; Bueno et al., 2019; Hadoush et al., 2019) 25 minutos (Manenti et al., 2016; Manenti et al., 2018) 30 minutos (Yotnuengnit et al., 2017; Criminger et al., 2018;) y la periodicidad del proceso bien puede ser de una única sesión (Verherden, Purdey, Burnett, Cole & Ashbun, 2013; Swank, C., Mehta, J., & Criminger, C., 2016; Da silva et al., 2018) o contemplar sesiones consecutivas (Boggio et al., 2006; Fregni et al., 2006; Benninger et al., 2010; Pereira et al., 2013; Valentino et al., 2014; Manenti et al., 2014; Kaski et al., 2014; Doruk et al., 2014; Lattari, et al., 2017; Costa-Ribeiro et al., 2016a; Costa-Ribeiro et al., 2016b; Manenti et al., 2016; Schabrun, Lamont & Brauer, 2016; Yotnuengnit et al., 2017; Criminger et al., 2018; Manenti et al., 2018; Adenzato et al., 2019; Schoellmann et al., 2019), para mayor detalle se puede consultar la Tabla 3 presentada.

Para finalizar, se destaca que si bien los hallazgos empíricos sugieren de manera preliminar que la tDCS resulta ser una técnica con grandes beneficios en sujetos con EPI para el mejoramiento de los síntomas motores (Hadoush et al., 2019) como la velocidad en la marcha (Benninger et al., 2010; Valentino et al., 2014; Swank, C., Mehta, J., & Criminger, C., 2016; Yotnuengnit et al., 2017; Da silva et al., 2018), la bradicinesia (Benninger et al., 2010; Schabrun, Lamont & Brauer, 2016), el equilibrio (Kaski et al., 2014; Lattari, et al., 2017) y la movilidad funcional (Fregni et al., 2006; Kaski et al., 2014; Manenti et al., 2014; Costa-Ribeiro et al., 2016a; Costa-Ribeiro et al., 2016b; Schabrun, Lamont & Brauer, 2016; Lattari, et al., 2017; Criminger et al., 2018) asimismo en la modulación de síntomas no motores relacionados con la función cognitiva (Doruk et al., 2014; Manenti et al., 2016; Criminger et al., 2018; Manenti et al., 2018) la memoria (Boggio et al., 2006; Doruk et al.,

2014) el lenguaje (Pereira et al., 2013; Manenti et al., 2018; Bueno et al., 2019) y la Teoría de la mente (Adenzato et al., 2019), es importante destacar que en la pesquisa bibliográfica disponible a la fecha no se reporta evidencia sobre los efectos de esta técnica de estimulación cerebral no invasiva en dominios de la cognición como el procesamiento de Lenguaje de Acción.

Tabla 3

Aplicabilidad clínica de tDCS en EPi

Autores	Valoración	Área cerebral	Procedimiento	Tiempo e intensidad	Pruebas	Resultados
Boggio et al., (2006)	Memoria de trabajo	- CPDL izquierda - Corteza motora primaria - Región supraorbital derecha	18 pacientes - 1A tDCS (real): *Ánodo: CPDL izquierda *Cátodo: región supraorbital derecha **Ánodo: corteza motora primaria **Cátodo: región supraorbital derecha - 2 tDCS (Sham): Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: región supraorbital derecha	10 sesiones Estimulación real 1: 1 mA por 20 minutos Estimulación real 2: 2 mA por 20 minutos Estimulación Sham: 2 mA durante 30 segundos	- Paradigma de la memoria operativa de tres letras	Mejoría significativa en la memoria de trabajo indexada por la precisión de la tarea, después de tDCS anódico sobre CPDL izquierda con una intensidad de 2 mA.
(Fregni et al, 2006)	Función motora y características del Potencial Evocado Motor	- Corteza motora primaria - CPDL	17 pacientes - 1a tDCS (real): Ánodo: M1 - 1b tDCS (real): Cátodo: M1 - 1c tDCS (real): Ánodo: CPDL - 1a tDCS (Sham): Ánodo: M1 - 1b tDCS (Sham): Cátodo: M1	Estimulación real: 1 mA durante 20 minutos. Estimulación Sham: 1 mA durante 5 segundos.	- UPDRS-III - Simple reaction time (sRT) - Purdue Pegboard test (PPT)	Mejora significativa de la función motora y aumento en la amplitud del potencial evocado motor después de tDCS anódica en M1. tDCS Sham reduce el potencial evocado motor ligeramente. tDCS catódica en M1 y anódica sobre la corteza prefrontal

			-1c tDCS (Sham): Ánodo: CPDL			dorsolateral obtuvo ciertas mejoras, pero no difirieron significativamente con Sham.
Benninger et al. (2010)	Disminución de la marcha y bradicinesia	- Área motora y premotora - Corteza prefrontal	25 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: Área motora y premotora o corteza prefrontal Cátodo: Mastoides - 2 tDCS (Sham): Ánodo: Frente Cátodo: Frente A una distancia de 1 cm el uno del otro y dos electrodos desconectados en mastoides	8 sesiones Estimulación real: 2 mA por 20 minutos Estimulación Sham: 1 mA durante 1 a 2 minutos.	- Encuesta de Salud y autoevaluación de la movilidad. - UPDRS - Tarea del Tiempo de Reacción en Serie - Inventario de Depresión de Beck	Mejoramiento en la bradicinesia de las extremidades superiores durante más de tres meses y de la marcha durante periodos de tiempo más breves.
Verherden, Purdey, Burnett, Cole & Ashbun. (2013)	Movilidad funcional,	- Corteza motora primaria - Corteza orbitofrontal	20 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: M1 hemisferio dominante Cátodo: región supraorbital contralateral - 2 tDCS (Sham): Ánodo: M1 hemisferio dominante Cátodo: región supraorbital contralateral	1 sesión Estimulación real: 1 mA por 15 minutos Estimulación Sham: 1 mA por 10 segundos	- UPDRS-III - Hoehn y Yahr	No hay efecto inmediato, de hecho, se reporta una posible disminución en el rendimiento del motor.
Pereira et al. (2013)	Redes fonémicas y semánticas de fluidez funcional	- CPDL izquierda - Corteza temporoparietal izquierda - Región supraorbital derecha	16 pacientes - 1A tDCS (real): Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: región supraorbital derecha - 1B tDCS (real): Ánodo: corteza temporoparietal izquierda	10 sesiones Estimulación real: 2 mA por 20 minutos	- Mini Examen del Estado Mental - Escala de depresión geriátrica - Prueba de aprendizaje Verbal de Rey - Subpruebas de Vocabulario y Letras / Dígitos de la WAIS	tDCS sobre CPDL izquierda mejora significativamente la conectividad funcional en las redes relacionadas con la fluidez verbal y aumentó el rendimiento en la tarea de fluidez fonémica.

			Cátodo: región supraorbital derecha			- Prueba de denominación de Boston - Prueba de discriminación de la forma visual.
			Experimento cruzado combinado con IRMf			
Manenti et al., (2014)	Función motora	- CPDL izquierda y derecha - Área supraorbital	10 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: CPDL izquierda y derecha Electrodo de referencia: área supraorbital contralateral - 2 tDCS (Sham): Ánodo: CPDL izquierda y derecha Electrodo de referencia: área supraorbital contralateral	10 sesiones Estimulación real: 2 mA por 7 minutos Estimulación Sham: 2 mA por 10 segundos	- Timed Up and Go (TUG) - UPDRS-III - Hoehn-Yahr - Inventario de depresión Beck-II - Mini examen de estado mental - Mini mental Parkinson - Batería de evaluación frontal - FAB - Tiempo de reacción (RTI) - CANTAB - Fluidez semántica - Fluencia fonémica	Mejoría en la función motora después de tDCS en la corteza prefrontal dorsolateral contralateral al lado con más afectación, esto en comparación a la estimulación Sham.
Kaski et al. (2014)	Movilidad funcional y equilibrio	- Inion	16 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: 10% - 20% anterior a vértice (Cz) Cátodo: inion - 2 tDCS (Sham): Ánodo: 10% - 20% anterior a vértice (Cz) Cátodo: inion	2 sesiones Estimulación real: 2 mA por 15 minutos Estimulación Sham: 1 mA por 30 segundos Entrenamiento físico: 15 minutos	-Mini examen del estado mental - UPDRS-III - Timed Up and Go Test	Incremento en la velocidad de la marcha, además de una mejora en el equilibrio en aquellos pacientes a quienes se le realizaron entrenamiento físico y tDCS-Anodal.
Doruk et al. (2014)	Funciones cognitivas, síntomas depresivos y funciones motoras	- CPDL izquierda y derecha - Región supraorbital izquierda y derecha	18 pacientes - 1A tDCS (real): Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: región supraorbital derecha - 1B tDCS (real):	10 sesiones Estimulación real: 2 mA por 20 minutos Estimulación Sham:	- Trail Making Test A y B - Wisconsin Card Sorting Test - Working Memory Test - Mini Examen del Estado Mental	tDCS sobre CPDL izquierda y derecha mejora las funciones cognitivas, habilidades visoespaciales, razonamiento abstracto, y memoria de

			Ánodo: CPDL derecha Cátodo: región supraorbital izquierda - 2 tDCS (Sham): ánodo y cátodo aleatoriamente en mismas posiciones que tDCS real	2 mA durante 30 segundos	- Inventario de Depresión de Beck - Hamilton Anxiety Scale - UPDRS-III - Tiempo de reacción simple - Prueba de tablero de Purdue	trabajo. Funciones motoras no mejoraron. Síntomas depresivos mejoraron con tDCS sobre la CPDL izquierda.
Valentino et al., (2014)	Movilidad funcional,	- M1 - corteza orbitofrontal	10 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: M1 correspondiente al hemisferio donde presenta el FOG Cátodo: corteza orbitofrontal contralateral - 2 tDCS (Sham): Ánodo: M1 correspondiente al hemisferio donde presenta el FOG Cátodo: corteza orbitofrontal contralateral	5 sesiones Estimulación real: 2 mA por 20 minutos Estimulación Sham: 2 mA por 30 segundos	- UPDRS - Prueba Stand Walk Sit (SWS)	Mejoría significativa de la marcha con reducción en el número y duración de episodios de FOG, junto con una reducción significativa en el puntaje de UPDRS después de la estimulación anódica.
Costa-Ribeiro et al., (2016a)	Movilidad funcional	- Vértice (Cz) - el área supraorbital	22 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: vértice (Cz) Cátodo: área supraorbital del hemisferio contralateral del lado más afectado - 2 tDCS (Sham): Ánodo: vértice (Cz) Cátodo: área supraorbital del hemisferio contralateral del lado más afectado	10 sesiones Estimulación real: 2 mA por 13 minutos Estimulación Sham: 2 mA por 30 segundos	- 10-m walk test - Timed Up and Go Test - UPDRS-III - Upper Limb Motor Task (UL-MT) - The Berg Balance Scale (BBS) - PDQ-39	Ambos grupos lograron mejoras significativas después del entrenamiento. El grupo experimental después de tDCS logró prolongar los efectos positivos en la mejora de la movilidad funcional.
Costa-Ribeiro	Movilidad funcional, bradicinesia	- Vértice (Cz)	22 pacientes - 1 tDCS (real):	10 sesiones	- Timed Up and Go test (TUG)	Efecto beneficioso en movilidad

et al., (2016b)	y excitabilidad cortical	- el área supraorbital	Ánodo: vértice (Cz) Cátodo: área supraorbital del hemisferio contralateral del lado más afectado - 2 tDCS (Sham): Ánodo: vértice (Cz) Cátodo: área supraorbital del hemisferio contralateral del lado más afectado	Estimulación real: 2 mA por 13 minutos Estimulación <i>Sham</i> : 2 mA por 30 segundos	- Upper Limb Motor Task (UL-MT) - Motor evoked potential (MEP) - Active motor threshold (aMT)	funcional de manera más pronta (desde sesión 2) y pudo prolongarse hasta un mes después. Grupo control obtuvo resultados solo a la semana 7 después del inicio. En excitabilidad cortical, tDCS logró extender el efecto hasta un mes después y en el grupo control el efecto terminó al finalizar las sesiones terapéuticas
Manenti et al., (2016)	Cognición y función motora	- CPDL	20 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: CPDL contralateral al hemicuerpo afectado - 2 tDCS (Sham): Ánodo: CPDL contralateral al hemicuerpo afectado	10 sesiones Estimulación real: 2 mA por 25 minutos Estimulación <i>Sham</i> : 2 mA por 10 segundos	- Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) - UPDRS-III - Hoehn and Yahr Scale - Beck Depression Inventory-II (BDI-II) - PDQ-39 - REM Sleep Behavior Disorders Screening Questionnaire (RBDSQ)	tDCS anódica sobre CPDL genera mejoría significativa en el desempeño cognitivo y resultados pueden prolongarse hasta 3 meses después. En las funciones motoras, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos.
Swank, C., Mehta, J., & Criminger, C. (2016)	Cognición y función motora	- CPDL izquierda y derecha	10 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: CPDL derecha - 2 tDCS (Sham): Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: CPDL derecha	2 sesiones Estimulación real: 2 mA por 20 minutos Estimulación <i>Sham</i> : 1 mA por 30 segundos	- Evaluación neuropsicológica - UPDRS-III - Hoehn y Yahr - PDQ-39 - Timed Up- and-Go	Reducción del costo cognoscitivo de doble tarea, aunque no arrojaron resultados de mejoría significativa con respecto a la marcha de doble tarea.
Schabrun , Lamont, &	Movilidad funcional, bradicinesia	Corteza motora	16 pacientes - 1 tDCS (real):	9 sesiones Entrenamien	- Hoehn y Yahr	Mejoría en la marcha en condiciones de

Brauer. (2016)		primaria izquierda	Ánodo: M1 izquierdo Cátodo: Región Supraorbital Contralateral - 2 tDCS (Sham): Ánodo: M1 izquierdo Cátodo: Región Supraorbital Contralateral	to de marcha de doble tarea durante 3 semanas y tDCS previo. Estimulación real: 2 mA durante 20 minutos. Estimulación <i>Sham</i> : 2mA durante 20 segundos	- Mini examen del estado mental - UPDRS-III - Timed Up-n- Go (TUG)	doble tarea y bradicinesia inmediatamente y manteniéndose después de 12 semanas. El único parámetro que tuvo mejoría fue en el número de respuestas correctas mientras realizaban el TUG de doble tarea permitiendo fortalecer la reproducción de palabras y habilidades de conteo.
Lattari, et al. (2017)	Equilibrio y la movilidad funcional	- CPDL izquierda - Corteza orbitofronta l derecha	17 pacientes - Condición 1 (real): Ánodo: CPDL izquierda izquierda Cátodo: Corteza orbitofrontal Derecha - Condición 2 (Sham): Ánodo: CPDL izquierda izquierda Cátodo: Corteza orbitofrontal derecha	8 sesiones Estimulación real: 2 mA por 20 minutos Estimulación <i>Sham</i> : 2 mA por 30 segundos 48 horas de separación por condición	- Escala Berg Balance - Dynamic Gait Index - Timed Up and Go.	Mejora significativa en el equilibrio y la movilidad funcional de los pacientes con el uso de tDCS, en comparación con la estimulación <i>Sham</i> .
Yotnue gnit et al. (2017)	Marcha	Corteza motora primaria y área supraorbital	60 pacientes - tDCS Ánodo: Corteza motora Cátodo: Área supraorbital - tDCS y fisioterapia Ánodo: Corteza motora Cátodo: Área supraorbital - tDCS (Sham) Ánodo: Corteza motora Cátodo: Área supraorbital	6 sesiones Estimulación real: 2 mA por 30 minutos Estimulación <i>Sham</i> : 2 mA por 1 minuto	-El modelo Gait & Motion Analysis model Qualisys Track Manager - UPDRS	Todas las intervenciones resultaron beneficiosas en la marcha de los pacientes con tDCS, en la velocidad al caminar y la longitud del paso. El segundo grupo no mostró cambios significativos diferentes a los otros. Los resultados duraron al menos 8 semanas después.

Criminger et al. (2018)	Movilidad funcional, Cognición.	CPDL izquierda y derecha	16 pacientes - 1 tDCS (sentado) Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: CPDL derecha - 2 tDCS (en bicicleta) Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: CPDL derecha - 3 tDCS (Wii) Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: CPDL derecha - 4 tDCS (Sham) : Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: CPDL derecha	3 sesiones Estimulación real: 2 mA por 30 minutos Estimulación Sham: 1 mA por 30 segundos	-Escala de Hoehn y Yahr -UPDRS -Timed Up-and-Go	No se encontraron mejoras significativas de rendimiento en las condiciones TUG, de manera independiente de la condición tDCS o la actividad concurrente. El examen de costo de doble tarea sugirió que el protocolo utilizado de tDCS bi-hemisferio, al ser combinado con una actividad aeróbica o cognitiva concurrente propicia un beneficio específico de la tarea.
Manenti et al., (2018)	Funciones cognitivas	CPDL izquierda	22 pacientes - tDCS (real) Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: supraorbital frontal derecho - tDCS (Sham) Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: supraorbital frontal derecho	3 sesiones Estimulación real: 2 mA por 30 minutos Estimulación Sham: 1 mA por 30	-PD-CRS -Mini Parkinson Mental (MMP) -Protocolo de CCT BrainHQ	Mejoría en el rendimiento cognitivo a nivel del lenguaje - Fluidez verbal (siendo mayor en tDCS-Anodal), funciones atencionales y ejecutivas en ambos grupos durante y después del tratamiento. Reducción de síntomas depresivos con tDCS-Anodal.
Da Silva et al. (2018)	Marcha	- Entre Corteza motora primaria y Corteza motora suplementaria	21 pacientes - tDCS (real) Ánodo: Entre M1 y Corteza motora suplementaria Cátodo: supraorbital frontal derecho o izquierdo - tDCS (Sham)	1 sesión Estimulación real: 2 mA por 15 minutos Estimulación Sham: 1 mA por 30 segundos	- UPDRS-III - Hoehn y Yahr – Mini examen del estado mental -Qualisys Track Motion 2.4	Disminución en la cadencia de la marcha, tendencias de un aumento en la longitud del paso y duración de marcha en comparación. No se encontró diferencia significativa en

			Ánodo: Entre M1 y Corteza motora suplementaria Cátodo: supraorbital frontal derecho o izquierdo			ningún otro aspecto.
Hadoush et al., (2019)	Funciones motoras y cambios hormonales	- CPDL y Motora primaria - Corteza orbitofrontal derecha e izquierda	- 1 tDCS (real): Ánodo: Área motora primaria y CPDL Cátodo: corteza orbitofrontal derecha e izquierda	10 sesiones Estimulación bilateral: 1 mA durante 20 minutos	Examen de sangre en tubo simple de biomarcadores de los niveles séricos de BDNF y Dopamina -UPDRS-III	Aumento significativo en el nivel sérico de BDNF, a su vez, mejoría significativa en las funciones motoras con una correlación estadística significativa entre la mejora de las funciones motoras y el aumento de niveles BDNF. El nivel de dopamina no mostró cambios.
Schoellmann et al. (2019)	Síntomas motores, el rendimiento motor fino de la mano derecha, así como la actividad cortical y la sincronización en el rango beta alto.	- Corteza sensoriomotora izquierda - Área prefrontal derecha	21 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: corteza sensoriomotora izquierda Cátodo: corteza orbitofrontal derecha - 2 tDCS (Sham): Ánodo: corteza sensoriomotora izquierda Cátodo: corteza orbitofrontal derecha	2 sesiones Estimulación real: 1 mA por 20 minutos Estimulación Sham: 1 mA durante 40 segundos.	-UPDRS III -Tarea de agarre de precisión con contracción isométrica de dedo índice y pulgar derecho y retroalimentación visual en una pantalla de computador - Electroencefalografía - Electromiografía	Mejora significativa en los síntomas motores con una duración de mínimo 30 minutos. Asimismo, específicamente las características de la red motora cortical en función de la combinación del estado de la enfermedad y el procesamiento motor.
Adenzato et al., (2019)	Teoría de la mente	- Corteza prefrontal media - Corteza occipital	40 pacientes - 1 tDCS (real): Ánodo: corteza prefrontal media - Fpz Cátodo: corteza occipital Oz e Inion - 2 tDCS (Sham):	2 sesiones Estimulación real: 1.5 mA por 6 minutos Estimulación Sham:	-Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS) -Mini-Mental Parkinson (MMP) -Pruebas para evaluar	Mejora significativa de la capacidad cognitiva de la Teoría de la Mente de pacientes con EPI, relacionado con una reducción significativa de la

			Ánodo: corteza prefrontal media - Fpz Cátodo: corteza occipital Oz e Inion	1.5 mA durante 20 segundos 10 s al inicio y antes finalizar la sesión)	capacidades cognitivas globales -International Picture Naming Project -Trail Making Test, -Test of Attentional Performance -Stroop Test -Frontal Assessment Battery -Rey Auditory Verbal Learning Test -Beck Depression Inventory-II -PDQ-39 -Barratt Impulsivity Scale -Apathy Evaluation Scale -Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorders Screening Questionnaire -UPDRS-III -Italian version of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale -Hoehn & Yahr Scale -Reading the Mind in the Eyes (RME) -Attribution of Intentions (AI)	latencia en las tareas administradas.
Bueno et al., (2019)	Funciones cognitivas y marcha	- Área motora y - Corteza prefrontal	20 pacientes -Condición 1 (real): Ánodo: CPDL izquierda Cátodo: Corteza orbitofrontal derecha	2 sesiones con un lapso de una semana entre cada una Estimulación real:	Trail Making Test (TMT), Verbal Fluency test, Stroop test, Timed Up and Go test and video gait analysis.	Disminución en los tiempos de respuesta en tareas de atención dual, diferencia significativa en pruebas de fluidez verbal, sin

- Condición 2 (Sham):	2 mA por 20 minutos	embargo, no se evidencia cambios significativos en marcha
Ánodo: CPDL izquierda	Estimulación Sham:	
izquierda	2 mA	
Cátodo: Corteza orbitofrontal derecha	durante 30 segundos.	

Nota: CPDL=Corteza Prefrontal Dorso Lateral, M1= Corteza motora primaria, UPDRS-III=Unified Parkinson's Disease Rating Scale, IRMf=Imagen por resonancia magnética funcional, WAIS=Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos, PDQ-39=Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire-39.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

3.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es el efecto que tiene la tDCS en el procesamiento de Lenguaje de Acción en sujetos con EPI en fase uno?

3.2 Hipótesis de investigación

Los sujetos con EPI en fase uno, presentan alteración en el procesamiento de Lenguaje de Acción, por lo cual, se espera que posterior al uso de la técnica de estimulación cerebral no invasiva tDCS sobre la corteza motora primaria presenten mejoría.

3.3 Diseño de investigación

La presente investigación se sitúa en un enfoque cuantitativo, de diseño cuasi-experimental, doble ciego, con intervención, desde el cual se evalúa el efecto de la tDCS sobre el procesamiento de Lenguaje de Acción en sujetos con EPI en fase uno.

3.4 Variables

3.4.1. Variable dependiente

La variable dependiente del estudio es la función cognitiva en relación al Lenguaje de Acción en pacientes con la EPI en fase 1.

Lenguaje de Acción (LA): Se entiende como la integración de las representaciones semánticas y las representaciones motoras en donde aquellas palabras que indican acciones presentan un correlato neural similar a la ejecución de la misma, es decir, cuando se lee una oración en la cual se utilizan verbos de acción no solo se activan áreas del lenguaje, sino también, áreas motoras y/o premotoras relacionadas a la función motora que se realizaría, este proceso puede ser entendido como una simulación interna de la experiencia sensorio-motora, basado en las teorías corpóreas quienes postulan que el cerebro está organizado como un sistema conjunto, donde los pensamientos se articulan por medio de un procesamiento multimodal de la información por los distintos canales sensoriales, que da como resultado

una experiencia unificadora, presentando según la demanda, la activación de áreas cerebrales que se relacionan con sistemas perceptivos y motores por su interrelación en la base de su actividad neuronal (Urrutia y De Vega, 2012). En pacientes con EPI se evidencian alteraciones en el procesamiento del lenguaje previas a los síntomas motores, presentando disminución en el procesamiento de verbos de acción en la fase inicial de la enfermedad (Cardona et al., 2013).

3.4.2. Variable independiente

La variable independiente del estudio es:

La Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (tDCS) es una técnica de estimulación no invasiva, cuyo efecto es de neuromodulación. Se aplican corrientes eléctricas (magnitud constante entre 0,5 y 2 mA) a través de unos electrodos que se sitúan sobre el cuero cabelludo del sujeto, dichas corrientes atraviesan el cráneo hasta penetrar en el cerebro alcanzando la superficie de la corteza cerebral, desde el cátodo o electrodo con polaridad negativa fluye corriente al ánodo o electrodo con polaridad positiva, la estimulación anódica genera un incremento en la actividad neuronal superficial de la corteza y la estimulación catódica la reduce (Rubio-Morell et al., 2011).

3.5 Método

La muestra total de pacientes es dividida en dos grupos -grupo experimental y grupo control, ambos realizan una serie de tareas experimentales de procesamiento verbal y reciben estimulación sucesiva y repetida durante 3 días a la semana con una intensidad de 2 mA, con un tiempo de duración de 20 minutos. El electrodo ánodo está ubicado en C3 (M1) de acuerdo con el *International 10/10 system* y el electrodo de retorno se posiciona en la FP2.

- Grupo 1 o experimental: pacientes sometidos a tDCS anodal en la corteza motora primaria (M1).
- Grupo 2 o control: pacientes sometidos a tDCS *Sham* en la misma área cerebral que el grupo 1. La estimulación *Sham* es una forma inactiva de estimulación, que se aplica con menor duración e intensidad, realizando una estimulación 30 segundos al inicio y al final de la

prueba. Esta es utilizada en la investigación para controlar el efecto placebo.

3.6 Población

Se realizó un muestreo intencional en tres instituciones de la ciudad de Santiago de Cali: en Neurólogos de Occidente, Atención Médica Integral (AMI) y el Centro Médico IMBACO, se seleccionaron sujetos con EPi con edades comprendidas entre los 55 y 75 años y que de acuerdo a la escala Hoehn & Yahr (1967) estuviesen en la primera fase.

3.7 Criterios de inclusión

- Sujetos con la EPi que se encuentren en la fase 1.
- Pacientes que de acuerdo con la escala de Hoehn & Yahr (1967) presenten un nivel de afectación leve.
- Personas con edades comprendidas entre los 55 y 75 años.
- No tener elementos metálicos o estimuladores en la cabeza que puedan poner en peligro al paciente durante la estimulación.
- Saber leer y escribir.
- Puntuación mayor a los 75 puntos en el Addenbrooke's Cognitive Examination-ACE-R Col.
- No tener alteraciones ni compromisos en la base afectiva y emocional de acuerdo con la Escala de Depresión Geriátrica (EDGY) obteniendo un puntaje igual o inferior a 5.

3.8 Criterios de exclusión para todos los grupos

- Sujetos con la EPi que presenten antecedentes de desórdenes psiquiátricos o neurológicos.
- Otras formas de demencia o alteraciones neurológicas de base.
- Diagnóstico o historia de alcoholismo o drogadicción.
- No saber leer o escribir.
- Puntuación inferior a los 75 puntos en el Addenbrooke's Cognitive Examination-ACE-R Col.

- Evidencia de delirio, confusión u otros trastornos de la consciencia.
- Elementos de metal o estimuladores en la cabeza que puedan poner en peligro al paciente durante la estimulación.

3.9 Instrumentos

3.9.1 Evaluación clínica, neurológica y psiquiátrica

- Entrevista inicial con un neurólogo especializado.
- Escala de Depresión Geriátrica (EDGY) (Yesavage et al., 2000). Para la medición del estado emocional del adulto mayor.

3.9.3 Dimensión funcional

- Hoehn & Yahr (1967). Escala que permite describir el estado progresivo de los síntomas de los pacientes con Enfermedad de Parkinson.
- Índice de Barthel (Mahoney & Barthel., 1965). Para la medición de la capacidad funcional de las actividades de la vida diaria de los adultos mayores.
- Escala Lawton y Brody de actividades instrumentales de la vida diaria (PGC-IADL) (Lawton & Brody, 1969) (Kane y Kane de 1993 - versión en castellano). Evalúa las capacidades funcionales del adulto mayor en diferentes niveles de competencia, focalizándose en la autonomía física e instrumental de las actividades de la vida diaria.

3.9.4 Dimensión Cognitiva

- Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACER-Col) (Mathuranath et al., 2000; Validada por Ospina, 2015). Prueba multidominio con alta sensibilidad en la detección del deterioro cognoscitivo leve y demencia en estadios temprano. Evalúa 5 dominios cognitivos: atención/orientación, memoria, fluidez verbal, lenguaje y habilidades visoespaciales.
- INECO *Frontal Screening* (IFS) (Torralva et al., 2009). Para la medición de las funciones ejecutivas en pacientes con demencia.
- *Picture Word Test* (PWT) (Bocanegra, et al., 2017): Corresponde a una tarea de

verificación de asociación entre palabra e imagen que se encuentra fundamentada en el principio del *Picture Naming Task* (PNT), en la cual, son presentadas 80 imágenes monocromáticas sobre fondo blanco correspondientes a objetos y acciones, las cuales se encuentran clasificadas de acuerdo a su contenido: las imágenes de objetos se catalogan en relación a su manipulabilidad (baja - alta) y las imágenes de acciones son catalogadas de acuerdo a la implicancia motora (baja - alta); en este sentido, el total de las imágenes son distribuidas en 40 de objetos: 20 con alta y 20 con baja manipulabilidad y 40 de acciones: 20 con alta y 20 con baja implicancia motora. La tarea consiste en que los participantes deben determinar la congruencia o incongruencia entre una imagen y una palabra que describe una acción o un objeto, los estímulos son presentados uno a la vez y se lleva a cabo una medida de los aciertos y/o errores y de los tiempos de respuesta. Asimismo, la tarea se encuentra estructurada en dos sets: vuelta A y vuelta B y cada set tiene condiciones (acciones/objetos u objetos/acciones). Todos los estímulos utilizados fueron validados y controlados previamente.

3.10 Análisis estadístico

Las características de la muestra son descritas según variables sociodemográficas como sexo, edad y escolaridad, esto, teniendo en cuenta porcentajes y el nivel de significancia. Además, se indica el desempeño de cada grupo en las distintas pruebas neuropsicológicas por medio de medidas de tendencia central, dispersión y nivel de significancia. Se realizó un pre-procesamiento de los datos conductuales para la obtención de los tiempos de respuesta de la tarea experimental *Picture Word Test*, promediando las 80 respuestas dadas en cada sesión, posteriormente se eliminaron los *outliers* y las respuestas que estuviesen a un resultado mayor a dos (2) desviaciones estándar, este análisis fue llevado a cabo en la hoja de cálculo Microsoft Excel, siendo los valores finales exportados a *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) donde se hizo uso de la Prueba *t* de Student para la igualdad de medias para calcular los valores *p*.

3.11 Procedimiento

Los participantes son evaluados con los instrumentos anteriormente mencionados que miden los dominios cognitivos, afectivos y funcionales, de los cuales son descartados aquellos sujetos que no cumplen con los criterios de inclusión: hallarse en una fase de la EPi superior a la primera, presentar un nivel de afectación moderado según la escala Hoehn & Yahr (1967), estar en un rango de edad menor de 54 años y mayor de 70, tener elementos metálicos o estimuladores en la cabeza que puedan poner en peligro al paciente durante la estimulación y/o tener un compromiso en la base afectivo - emocional de acuerdo con la Escala de Depresión Geriátrica (EDGY) con la obtención de un puntaje igual o superior a 5. Posterior a estos resultados, los pacientes son divididos en dos grupos de acuerdo al protocolo de tDCS, luego, son citados a la primera sesión en la cual se toma el registro *Pre* que servirá como base para el análisis posterior, haciendo uso de la tarea *Picture Word Test* (Bocanegra, et al., 2017), para ello, se disponen a los participantes en una habitación silenciosa y con adecuada iluminación en posición sedente frente a un escritorio donde encuentran un ordenador portátil con la tarea en ejecución a 60 cm aproximadamente de distancia de ellos, en esta tarea, deben determinar la congruencia/incongruencia de una imagen (objeto o acción) y una palabra presentadas en la pantalla simultáneamente, esto, mediante la acción de oprimir una tecla dispuesta previamente como: izquierda -no congruencia- y derecha -congruencia-, con el objetivo de disminuir la posibilidad de aprendizaje, las condiciones de la tarea fueron contrabalanceadas en las distintas condiciones experimentales y establecidas aleatoriamente.

En la segunda, tercera y cuarta sesión, se administró la estimulación de acuerdo con los parámetros establecidos y el grupo (experimental o control) al que pertenece cada paciente. El electrodo ánodo está ubicado en C3 (M1) y el electrodo de retorno se posiciona en FP2 -según el *International System 10/10*- con una intensidad de 2 mA, durante 20 minutos para el grupo experimental, para la condición *Sham* el procedimiento fue el mismo, empero, la corriente se apagó 30 segundos después del inicio de la estimulación y se activó durante los últimos 30 segundos del periodo de estimulación. Esto, de manera simultánea mientras ejecuta la tarea *Picture Word Test*.

Finalmente, en la quinta sesión se administra únicamente la tarea *Picture Word Test* para el registro *Post*. Cada sesión se realiza en un intervalo de mínimo 24 horas, por lo cual

el tiempo de duración del proceso es de cinco días continuos.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

En una muestra aleatorizada compuesta por 18 sujetos con EPI divididos en dos grupos: control y experimental, los cuales fueron pareados por sexo, edad y escolaridad, ninguno de los sujetos fue excluido de acuerdo con los criterios de exclusión descritos previamente. Durante el desarrollo del estudio no se presentaron efectos adversos que impidiesen la continuidad de la participación, en este sentido, la caracterización sociodemográfica de los participantes se describe en la tabla 4. En referencia al sexo, en ambos grupos se encontró mayor predominio participativo de hombres (55,6% en EPI y 88,9% en Control) en contraste con las mujeres cuyo porcentaje es más bajo (44,4% en EPI y 11,1% en Control). En cuanto a la edad, se encontró que para ambos grupos el menor nivel de participación se presentó en sujetos menores de 60 años (44,4% para EPI y 11,1% para Control) y la mayor se concentró en aquellos sujetos entre 61 y 70 años (55,6% en EPI y 88,9% en Control), por su parte, para ambos grupos no hubo participantes mayores a los 70 años (0,0% para EPI y 0,0% Control). En referencia al nivel de escolaridad de los participantes, en el grupo EPI se evidenció que en menor proporción los sujetos cuentan con un nivel de formación de Primaria (11,1%) y Universitario (11,1%), seguidos por una educación Tecnológica (22,2%) y en mayor porcentaje se hallan los sujetos con un nivel formativo de Secundaria (55,6%), por el contrario, en relación al nivel escolar de los participantes del grupo control, se encontró que en menor porción los sujetos presentaron un nivel formativo de Secundaria (11,1%), seguido por un nivel Tecnológico (22,2%) y Universitario (22,2%), destacándose la educación Primaria como el nivel formativo de mayor afluencia participativa (44,4%).

Tabla 4

Frecuencia y porcentajes de las características sociodemográficas

		Grupo EPI		Grupo Control		Total		p
		n	%	n	%	n	%	
Sexo	Mujeres	4	44,4%	1	11,1%	5	26,3%	.128
	Hombres	5	55,6%	8	88,9%	13	68,4%	
Edad	<60	4	44,4%	1	11,1%	5	27,8%	.132
	61 a 70	5	55,6%	8	88,9%	13	72,2%	
	>70	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	

Escolaridad	Primaria	1	11,1%	4	44,4%	5	27,8%	.834
	Secundaria	5	55,6%	1	11,1%	6	33,3%	
	Tecnológico	2	22,2%	2	22,2%	4	22,2%	
	Universitario	1	11,1%	2	22,2%	3	16,7%	

Nota: Los valores están expresados en porcentajes (%). El grupo experimental con Enfermedad de Parkinson idiopática (EPi) estuvo pareado con el grupo control por sexo, edad y escolaridad. Los valores p se calcularon con la Prueba t de Student para la igualdad de medias.

Teniendo en cuenta que uno de los objetivos del estudio corresponde al análisis del desempeño global y ejecutivo en pruebas neuropsicológicas de pacientes con EPi previo a la intervención con respecto al grupo control, fue necesario verificar la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, para ello se utilizó la Prueba t de Student para la igualdad de medias del programa SPSS para calcular los valores p , los cuales se encuentran descritos en la tabla 5, tabla 6 y tabla 7 donde se reporta el desempeño de los sujetos en las pruebas de componente cognitivo, emocional y funcional respectivamente. De esta manera, en cuanto al funcionamiento cognitivo y ejecutivo presentado en la tabla 5, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de funcionamiento de ambos grupos, encontrando puntuaciones similares entre los dos grupos con un nivel de significancia de p .293 en relación a INECO Frontal Screening y p .151 en cuanto al Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado.

Tabla 5

Puntajes de los grupos en el Ineco Frontal Screening y el Addenbrooke's Cognitive Examination-revisado - Dimensión Cognitiva

	Grupo EPi		Grupo control		p
	M	DE	M	DE	
Total IFS	21	4	18	6	.293
Total ACER	92	4	88	7	.151

Nota: Los valores están expresados en medias (M) y desviación estándar (DE).

El grupo experimental con Enfermedad de Parkinson idiopática (EPi) estuvo pareado con el grupo control por edad y escolaridad. Los valores p se calcularon con la Prueba t de Student para la igualdad de medias.

Por su parte, en referencia al componente emocional, el cual es presentado en la tabla 6, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, encontrando puntuaciones similares entre los dos grupos con un nivel de significancia de p .266 en relación a la Escala de Depresión Geriátrica (EDGY).

Tabla 6

Puntajes de los grupos en la Escala de Depresión Geriátrica (EDGY)- Dimensión Emocional

	Grupo EPi		Grupo Control		<i>p</i>
	M	DE	M	DE	
EDGY	2,00	1,87	1,11	1,36	.266

Nota: Los valores están expresados en medias (M) y desviación estándar (DE).

El grupo experimental con Enfermedad de Parkinson idiopática (EPi) estuvo pareado con el grupo control por edad y escolaridad. Los valores *p* se calcularon con la Prueba *t* de Student para la igualdad de medias

Finalmente, en relación a la dimensión funcional, cuyo resultado se describe en la tabla 7, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de funcionamiento de ambos grupos, encontrando puntuaciones similares entre los dos, en este sentido, se halla un nivel de significancia de *p* .555 con respecto a la escala Hoehn & Yahr, un nivel de significancia de *p* .862 en referencia a la Escala Lawton y Brody de actividades instrumentales de la vida diaria y *p* .176 con respecto al Índice de Barthel.

Tabla 7

Puntajes de los grupos en la Escala Hoehn y Yahr, Lawton y Brody e Índice de Barthel - Dimensión Funcional

	Grupo EPi		Grupo Control		<i>p</i>
	M	DE	M	DE	
Hoehn y Yahr	1,22	,441	1,11	,333	.555
Lawton y Brody	7,56	1,33	7,44	1,33	.862
Índice de Barthel	100	0	98,3	3,53	.176

Nota: Los valores están expresados en porcentajes (%).

El grupo experimental con Enfermedad de Parkinson idiopática (EPi) estuvo pareado con el grupo control por sexo, edad y escolaridad. Los valores *p* se calcularon con la Prueba *t* de Student para la igualdad de medias.

De esta manera, se evidencia que en cada una de las dimensiones (cognitivo, emocional y funcional) a tener en cuenta entre los dos grupos de estudio, se halla un nivel de significancia superior a 0.05, lo cual es sugerente de equivalencia entre ambos grupos de sujetos.

En continuidad con los objetivos del estudio, se indica la necesidad de comparar el desempeño global en tareas relacionadas con el procesamiento de Lenguaje de Acción en pacientes con EPi, de forma previa y posterior a la intervención de tDCS con respecto al grupo control, para ello se realizó un pre-procesamiento de los datos conductuales para la

obtención de los tiempos de respuesta de la tarea experimental *Picture Word Test*, promediando las 80 respuestas dadas en cada sesión, posteriormente se eliminaron los *outliers* y las respuestas que estuviesen un resultado mayor a dos (2) desviaciones estándar, este análisis fue llevado a cabo en la hoja de cálculo Microsoft Excel, siendo los valores finales exportados a *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) donde se hizo uso de la Prueba de *t* de Student para la igualdad de medias del programa para calcular los valores *p*, los cuales se encuentran descritos en la tabla 8, adoptando un nivel de significación estadística $p < 0,05$ (intervalo de confianza [IC] del 95%). De esta manera, según la descripción de las medias, se identifica que no existen diferencias significativas en los tiempos de respuesta iniciales obtenidas por el grupo EPI en comparación con el grupo Control, presentando tiempos de respuestas similares y obteniendo un nivel de significancia de $p .708$ con respecto a los verbos de acción (Acc-pre) y un nivel de significancia de $p .275$ referente a los sustantivos (Sus-pre); en relación a los resultados posteriores a la intervención, no se encontraron diferencias significativas en los tiempos de respuesta frente a los estímulos correspondientes a sustantivos (Sus-post) por parte del grupo EPI en comparación con el grupo Control, los cuales exhiben un nivel de significancia de $p .136$. No obstante, en los tiempos de respuesta finales relacionados a estímulos de verbos de acción (Acc-post), se identifican diferencias estadísticamente significativas al evidenciar un nivel de significancia de $p .039$, presentando en este sentido, una reducción de los tiempos de respuesta del grupo EPI con una media 1,5372 s en comparación con el grupo Control con una media 2,1245 s.

Tabla 8

Tiempos de respuesta tarea de aprendizaje controlado Picture Word Test

	Grupo EPI		Grupo Control		<i>p</i>
	M	DE	M	DE	
Acc - Pre	2,5723	1,6922	2,8268	1,0743	.708
Acc - Post	1,5372	,4649	2,1245	,6289	.039
Sus - Pre	1,8149	,5760	2,1626	,7202	.275
Sus - Post	1,4821	,4216	1,8391	,5360	.136

Nota: Los valores están expresados en medias (M) y desviación estándar (DE). El grupo experimental con Enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) estuvo pareado con el grupo control por sexo, edad y escolaridad. Los valores *p* se calcularon con la Prueba *t* de Student para la igualdad de medias.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue evaluar los cambios funcionales en el lenguaje de acción en pacientes con Enfermedad de Parkinson Idiopática (EPi) en fase uno, posterior al uso de la tDCS en relación a un grupo control pareado por sexo, edad y escolaridad. El desempeño global en las evaluaciones neuropsicológicas para ambos grupos de participantes no reporta índices de deterioro cognitivo, por lo cual, los resultados del estudio no se encuentran incididos por ese tipo de variables.

Al analizar los resultados obtenidos, se observa que los pacientes con EPi en fase 1 de acuerdo a la escala Hoehn & Yahr (1967), entre los 55 y 75 años de edad, expuestos a un proceso de intervención con tDCS durante tres días consecutivos, con ubicación del electrodo ánodo sobre la corteza motora primaria (M1) y el electrodo de retorno sobre FP2 de acuerdo con el *International 10/10 system* con una intensidad de corriente de 2mA y un tiempo de duración de 20 minutos, más entrenamiento cognitivo -tarea experimental *Picture Word Test*- presentaron reducción significativa en los tiempos de respuesta en relación al procesamiento de verbos de acción (Acc) respecto al grupo control, sin embargo, los tiempos de respuesta para el procesamiento de sustantivos (Sus) no evidenció diferencias significativas entre los desempeños de ambos grupos.

De acuerdo al modelo matemático realizado por el *Starstim Noninvasive Wireless tDCS Neurostimulator* (Neuroelectronics, 2015), se realizó estimulación eléctrica en áreas corticales que involucran el circuito cortico-estriado-tálamo-cortical, el cual, implica estructuralmente a ganglios basales (GB): globo pálido, núcleo subtalámico (NST), sustancia negra (pars compacta y pars reticulata) y el neostriado -estructuras que posibilitan la interacción de las representaciones semánticas y motoras, subcomponentes de la red del lenguaje para el procesamiento del Lenguaje de Acción, dominio funcionalmente disminuido en EPi en fase temprana (Cardona et al., 2013; Cardona et al., 2014). Como resultante del proceso de estimulación transcraneal y de la presentación de una tarea experimental *Picture Word Test*, se obtuvo reducción significativa en los tiempos de respuesta para el procesamiento de estímulos que implican funcionalmente verbos de acción. Sin embargo, y debido a la particularidad del circuito, se observa que representaciones semánticas de objetos

o sustantivos concretos presentan una tendencia a la reducción del tiempo empleado en la tarea, no obstante, no se logró diferencia estadísticamente significativa.

Si bien los dos grupos disminuyeron los tiempos de respuestas después del tratamiento y se pudiese inferir la existencia de un efecto de entrenamiento cognitivo, el análisis estadístico realizado discrimina dicho efecto entre el grupo con condición tDCS activa vs. el grupo control –placebo o *Sham*.

Así entonces, el presente estudio aporta evidencia del efecto modulador de atDCS en la atenuación de síntomas motores en sujetos con EPi en fase 1, ya que, haciendo uso del protocolo propuesto, la técnica de estimulación y el entrenamiento cognitivo, se encuentra reducción significativa en los tiempos de respuesta por parte de los sujetos cuando deben dar una respuesta motora. Estos hallazgos son congruentes con lo reportado en la literatura al referir mejoramiento significativo en las funciones motoras y aumento en la amplitud del potencial evocado motor después de una sesión de tDCS anódica sobre la corteza motora primaria con una intensidad de 1 mA durante 20 minutos (Fregni et al, 2006), mejoría en la función motora después de 10 sesiones de tDCS anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral contralateral al lado con más afectación, con una intensidad de 2 mA por 7 minutos (Manenti et al., 2014), optimización de la movilidad funcional para el grupo experimental (Costa-Ribeiro et al., 2016a), mejoría significativa en las funciones motoras posterior a 10 sesiones de tDCS anódica bilateral en la corteza prefrontal dorsolateral y corteza motora primaria con una intensidad de 1 mA durante 20 minutos (Hadoush et al., 2019), y mejoría significativa en los síntomas motores con una duración de mínimo 30 minutos posterior a 2 sesiones de tDCS anódica en la corteza sensoriomotora izquierda con una intensidad de 1 mA por 20 minutos (Schoellmann et al. 2019).

En esta misma línea, el presente estudio da cuenta del efecto modulador de esta técnica para atenuar síntomas no motores de sujetos con EPi en fase 1 y si bien se puede observar que las investigaciones sobre los efectos de tDCS en síntomas cognitivos son realizadas con menor cuantía y a la fecha, en dichos estudios no se reporta evidencia sobre su efecto en el procesamiento de Lenguaje de Acción, la evidencia disponible da cuenta de

resultados prometedores sobre el mejoramiento en síntomas no motores de población con EPi posterior al uso de tDCS.

En este sentido Boggio et al., (2006) indican una mejora significativa en la memoria de trabajo después del uso de tDCS anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y la corteza motora primaria durante 10 sesiones con una intensidad de 2 mA por 20 minutos. Asimismo, Pereira et al., (2013) reportan mejora significativa en la conectividad funcional de las redes relacionadas con la fluidez verbal y un aumento en el rendimiento en la tarea de fluidez fonémica posterior a 10 sesiones de tDCS anódica en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda con una intensidad de 2 mA durante 20 minutos. Igualmente, Doruk et al., (2014) refieren mejoramiento de las funciones cognitivas, las habilidades visoespaciales, el razonamiento abstracto y la memoria de trabajo, posterior a tDCS anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y derecha durante 10 sesiones con una intensidad de 2 mA por 20 minutos. Por su parte, Manenti et al., (2016) reportan mejoría significativa en el desempeño cognitivo posterior al uso de tDCS anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral contralateral al hemicuerpo afectado durante 10 sesiones con una intensidad de 2 mA por 25 minutos. Del mismo modo, Manenti et al., (2018) sugieren mejoría en el rendimiento cognitivo del grupo experimental y control a nivel del lenguaje, las funciones atencionales y ejecutivas, después de 3 sesiones de tDCS anódica sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda con una intensidad de 2 mA por 30 minutos -30 segundos para *Sham*-sin embargo, la mejora en la fluidez verbal fue mayor para el grupo que recibió la estimulación activa. Asimismo, Bueno et al., (2019) indican una disminución en los tiempos de respuesta en tareas de atención dual y diferencia significativa en pruebas de fluidez verbal, después de la administración de 2 sesiones de tDCS anódica en la corteza motora primaria con una intensidad de 2 mA durante 20 minutos. Finalmente, Adenzato et al., (2019) reportan mejoramiento significativo de la capacidad cognitiva de la Teoría de la Mente después de 2 sesiones de tDCS anódica sobre la corteza prefrontal media con una intensidad de 1.5 mA por 6 minutos.

En suma, en el presente estudio se encontró que al llevar a cabo estimulación con tDCS anodal sobre la corteza motora primaria (M1) C3 de acuerdo al *International 10/10 system* y el electrodo de retorno sobre FP2 con una intensidad de corriente de 2mA por 20

minutos durante tres días consecutivos, más un entrenamiento cognitivo de tarea experimental *Picture Word Test*, es factible obtener un efecto positivo en el dominio de la cognición relacionado con el tiempo de respuesta requerido para el procesamiento de Lenguaje de Acción. De acuerdo con lo anterior, se destaca que la presente investigación realiza un aporte significativo referente a la técnica, el protocolo manejado y sus efectos sobre la sintomatología de pacientes con EPi, quienes presentan un mejoramiento significativo del componente cognitivo al reducir los tiempos de respuesta empleado para resolver la tarea de estímulos relacionados con el procesamiento de Lenguaje de Acción. Lo anterior, sugiere atenuación de la sintomatología en este dominio de la cognición en los pacientes con EPi en fase 1, por lo cual, es considerable su aporte a la investigación de tDCS como método de intervención para la atenuación de síntomas no motores en la población con EPi en primera fase. No obstante, debido al tamaño de la muestra es necesario que se realicen investigaciones de mayor cantidad de participantes con el fin de corroborar los hallazgos encontrados implementando los parámetros anteriormente descritos.

Finalmente, se destaca que en el presente estudio ninguno de los participantes reportó efectos adversos como vómito, dolor de cabeza, irritación o hipo o hiper sensibilidad, que pudiese comprometer su salud física o mental, siendo congruente con lo reportado en la literatura (Costa et al., 2014).

5.1 Limitaciones del estudio

La principal limitación del presente estudio hace referencia al tamaño de la muestra, por lo cual, se hace necesario realizar una mayor indagación con una población más robusta de pacientes con el fin de lograr estudiar a profundidad los aspectos mencionados. A su vez, contar con un tercer grupo el cual no reciba entrenamiento cognitivo y solo presente el proceso de evaluación mediante el (PNT) y el proceso de tDCS, de esta forma se podrá tener mayor control sobre el comportamiento del fenómeno. Asimismo, otra de las limitaciones presentes es la heterogeneidad frente a los medicamentos y dosis de cada uno de los pacientes, puesto que no todos los pacientes presentan homogeneidad en los fármacos o en las dosis en el tratamiento; a su vez aquellos pacientes que hacen uso del fármaco LEVODOPA deben de

estudiarse con mayor especificidad, puesto que la acción del fármaco modifica la actividad en la red cortico-subcortical motora.

Por otra parte, se requiere seguimiento después de tDCS que permita la evaluación de la duración a través del tiempo de los efectos de la técnica. Por tanto, es importante tener en cuenta que el alcance del presente estudio es limitado y no generalizable. Empero, los cambios a nivel cognitivo con respecto a la velocidad de procesamiento de los verbos de acción son alentadores y deberían servir de base para futuras investigaciones.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones previamente discutidas, los resultados de la presente investigación son prometedores en relación a los efectos positivos de la estimulación anódica de la corteza motora primaria y su posible beneficio en síntomas no motores como el Lenguaje de Acción para los pacientes con EPi, este estudio reporta la reducción de los tiempos de respuesta de los pacientes EPi con respecto al procesamiento de verbos de acción posterior a atDCS. En este sentido, es pertinente el desarrollo de estudios adicionales que evalúen los efectos de tDCS y que se enfoquen en la dimensión cognitiva de estos pacientes, asimismo, investigaciones futuras deben seguir definiendo con mayor precisión los parámetros clínicos de estimulación como intensidad, duración y número de sesiones de estimulación en un trabajo mancomunado con tareas de entrenamiento, ya que a la fecha no hay un consenso al respecto.

Al momento de llevar a cabo el presente estudio no se contaba con la información de resultados de investigaciones previas que realizaran una intervención combinada de tareas experimentales y tDCS en el procesamiento de verbos de acción en pacientes con EPi en fase uno, por lo cual –aunque limitados-, los resultados de esta investigación son un aporte respecto a las estrategias de intervención en sujetos con EPi en fase inicial, facilitando la implementación de nuevas tecnologías como tDCS que ha demostrado ser una técnica de estimulación no invasiva segura, de fácil manejo y en gran medida con resultados positivos en diversas patologías, incluida EPi en sus síntomas motores y no motores.

Aunque se evidencia un resultado que sugiere ser prometedor con respecto al procesamiento de verbos en pacientes con EPi, es de suma importancia que los efectos presentados en la investigación no se efectuen en la aplicación clínica en EPi sin antes realizar una serie de estudios de mayor extensión y los ensayos clínicos adecuados, esto, con el fin de brindar a los pacientes una mayor seguridad frente a los beneficios clínicos funcionales, así como una adecuada administración de la técnica y parámetros clínicos de mayor fundamentación, además, sistematizar la información de los efectos adversos presentes en el proceso de estimulación, dando así mayor solidez a la técnica.

A su vez, la investigación muestra la importancia de explorar nuevos paradigmas en la intervención de pacientes con EPI al hacer uso de la teoría de cognición corporeizada que a través de la literatura evidencia una mirada de un cuerpo global y no fragmentado, presentando así, en enfermedades neurodegenerativas un alto grado de correlación del detrimento cognitivo y motor. Por lo anterior, es pertinente dar apertura a investigaciones futuras sobre paradigmas y nuevos procedimientos de intervención para dichas patologías haciendo uso de las nuevas tecnologías, teorías y modelos de funcionamiento del cerebro y el cuerpo en general.

Finalmente, se espera que este estudio pueda resultar como un aporte en el conocimiento y aproximación de la EPI, lo cual permita avances en la intervención de la patología y consecuentemente una mejora en la calidad de vida de quienes padecen dicha condición neurodegenerativa.

CAPÍTULO IV: REFERENCIAS

- Adenzato, M., Manenti, R., Enrici, I., Gobbi, E., Brambilla, M., Alberici, A., Cotelli, M., Padovani, A., Borroni, B. & Cotelli, M. (2019). Transcranial direct current stimulation enhances theory of mind in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Translational Neurodegeneration*, 8(1), doi:10.1186/s40035-018-0141-9
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (11 de septiembre de 2011). Ficha técnica - Apomorfina. Recuperado de [Mayo 31 de 2017] https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72074/P_72074.pdf
- Alexander, M., Hiltbrunne, B., Fischer, R. (1989). Distributed anatomy of transcortical sensory aphasia. *Archives of Neurology*, 46(8), 885-92.
- Alonso, A., Luquin, R., García, P., Burguera, J., Campos, V., Castro, A., Linazasoro, G., López del Val, J., Vela, L. y Martínez, J. (2014). Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Neurología*, 29(4), 230-41. doi: 10.1016/j.nrl.2011.04.012
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of Physiology*, 568(2), 653, 663. doi: 10.1113/jphysiol.2005.088310
- Ballard, C., Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., Burn, D., Cassidy, T., Starfeldt, R., Larsen, J., Brown, R., & Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, 59(11), 1714-1720.
- Benninger, D., Lomarev, M., Lopez, G., Wassermann, E., Li, X., Considine, E. & Hallett, M. (2010). Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Parkinson's Disease. *The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 81(10), 105–1111.
- Bentwich, J., Dobronevsky, E., Aichenbaum, S., Shorer, R., Peretz, R., Khaigrekht, M., Marton, R., Rabey, J. (2011). Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *Journal of neural transmission*, 118(3), 463-4471. doi: 10.1007/s00702-010-0578-1
- Bocanegra, Y., García, AM., Lopera, F., Pineda, D., Baena, A., Ospina, P., Alzate, D., Buriticá, O., Moreno, L., Ibáñez, A. & Cuetos, F. (2017). Unspeakable motion: Selective action-verb impairments in Parkinson's disease patients without mild cognitive impairment. *Brain and Language* 168, 37-46,

doi:10.1016/j.bandl.2017.01.005

- Boggio, P., Ferrucci, R., Rigonatti, S., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 249, 31-38. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.062
- Boggio P., Bermanpohl, F., Vergara, A., Muniz, A., Nahas, F., Leme, P., Rigonatti, S. & Fregni, F. (2007). Go-no-go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 101(1-3), 91-98.
- Boggio, P., Rigonatti, S., Ribeiro, R., Myczkowski, M., Nitsche, M., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2008). A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(2), 249-254. doi: 10.1017/S1461145707007833
- Boggio, P., Ferrucci, R., Mameli, F., Martins, D., Martins, O., Vergari, M., Tadini, L., Scarpini, E., Fregni, F., & Priori, A. (2012). Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 5(3), 223-30. doi: 10.1016/j.brs.2011.06.006
- Borghi, A., & Cimatti, F. (2010). Embodied cognition and beyond: Acting and sensing the body. *Neuropsychologia*, 48(3), 763-773.
- Boulenger, V., Mechtouff, L., Thobois, S., Broussolle, E., Jeannerod, M. y Nazir, T. (2008). Word processing in Parkinson's disease is impaired for action verbs but not for concrete nouns. *Neuropsychologia*, 46(2), 743-756.
- Braitenberg, V., Schütz, A. (1998) *Cortex: Statistics and geometry of neuronal connectivity*. 2nd edition. Hamburg: Springer. 249 p.
- Brunelin, J., Mondino, M., Gassab, L., Haesebaert, F. Gaha, L., Suaud-Chagny, M., Saoud, M., Mechri, A. & Poulet, E. (2012). Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia. *The american journal of psychiatry*, 169(7), 719-724. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071091
- Brunoni, A., Nitsche, M., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. & Fregni, F. (2012a). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, (3), 175-195. doi:10.1016/j.brs.2011.03.002
- Bueno, M., do Nascimento Neto, L., Terra, M., Barboza, N., Okano, A. & Smaili, S. (2019).

- Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 696, 46-51. doi:10.1016/j.neulet.2018.12.017
- Cano, R., Macías, A. I., Crespo, V., & Morales, M. (2004). Escalas de valoración y tratamiento fisioterápico en la enfermedad de Parkinson. *Fisioterapia*, 26(4), 201-210.
- Cardona, J. F., Gershanik, O., Gelormini-Lezama, C., Houck, A. L., Cardona, S., Kargieman, L., & Ibáñez, A. (2013). Action-verb processing in Parkinson's disease: new pathways for motor-language coupling. *Brain Structure and Function*, 218(6), 1355-1373.
- Cardona, J. F., Kargieman, L., Sinay, V., Gershanik, O., Gelormini, C., Amoruso, L., Roca, M., Pineda, D., Trujillo, N., Michon, M., García A., Szekman, D., Bekinschtein, T., Manes, F. & Ibáñez, A. (2014). How embodied is action language? Neurological evidence from motor diseases. *Cognition*, 131(2), 311-322.
- Chaudhuri, K. & Schapira, A. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 8 (5), 464-474. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70068-7
- Clarke, C. (2004). Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 3(8), 466-474. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00823-3
- Clavero, P. y Rodríguez, M. (2007). Trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 30(1), 143-153.
- Chomsky, N. (1956). Three models for the description of language. *IRE Transactions on Information Theory*, IT-2, (pp. 113-124).
- Chomsky, N. (1986). *Knowledge of language*. New York: Praeger.
- Costa, T., Boggio, P. & Ventura, D. (2014) Transcranial Direct Current Stimulation: From Basic Research on Psychological Processes to Rehabilitation. *Temas em psicologia*, 22(3), 555-563. doi: 10.9788/TP2014.3-02
- Costa-Ribeiro, A., Maux, A., Bosford, T., Aoki, Y., Castro, R., Baltar, A., Shirahige, L., Filho, A.M., Nitsche, M.A. & Monte-Silva, K. (2016a). Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial. *Developmental Neurorehabilitation*. 20(3), 1-8. doi: 10.3109/17518423.2015.1131755

- Costa-Ribeiro A., Maux, A., Bosford, T., Tenório, Y., Marques, D., Carneiro, M., Nitsche, M.A., Filho, A.M., & Monte-Silva, K. (2016b). Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 48(9), 819-823. doi: 10.2340/16501977-2134
- Criminger, C., Swank, C., Almutairi, S., & Mehta, J. (2018). Transcranial direct current stimulation plus concurrent activity may influence task prioritization during walking in people with Parkinson's disease – initial findings. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*. 8, 25-32. doi: 10.2147/JPRLS.S161740
- Custodio, N., Bendezú, L., Castro, S., Herrera, E., Lira, D., Montesinos, R., Cortijo, P., y Núñez del Prado, L.(2013). Características neuropsicológicas de pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. *Revista Neuropsiquiatría*. 76(4), 246-254.
- Da Silva, D., Lemos, T., De Sá Ferreira, A., Horsczaruk, C., Pedron, C., De Carvalho Rodrigues, E., & De Oliveira, L. (2018). Effects of Acute Transcranial Direct Current Stimulation on Gait Kinematics of Individuals With Parkinson Disease. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 34 (4), 262-268. DOI: 10.1097/TGR.000000000000203.
- Díaz, I., Fernández, E., Palazón, E., Perona, A. y García, S. (2012). Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 54(supl.5), 1-8
- Doruk, D., Gray, Z., Bravo, D., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2014). Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 582, 27-31. doi: 10.1016/j.neulet.2014.08.043
- Drossos, C. & Hunter, J. (2011). Juvenile Parkinson's Disease. En Kreutzer, J., Deluca, J., lisCaplan, B. (eds.). *Encyclopedia of clinica Neuropsychology*, 1. 1380-1383. doi: 10.1007/978-0-387-79948-3
- Dubois, B., Boller, F., Pillon, B., & Agid, Y. (1997). Cognitive deficits in Parkinson's disease. En: Boller, F., Grafman, J. (eds). *Handbook of neuropsychology* (pp. 195-235). Amsterdam: Elsevier
- European Medicines Agency (2014). Ficha técnica o resumen de las características del producto- Rotigotina. Recuperado de [Mayo 25 de 2017]
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000626/WC500026397.pdf
- European Medicines Agency (18 de febrero de 2011). Ficha técnica o resumen de las características del producto- Entacapona. Recuperado de [Mayo 27 de 2017]

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2011/2011021895068/anx_95068_es.pdf

- Fahn, S., Elton, R., & Members of the updrs Development Committee. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). In: Fahn, S., Marsden, CD., Calne, DB., Goldstein, M., (eds). *Recent Developments in Parkinson's Disease*, 2, 153-163, 293-304. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information.
- Fernandes, L., Custodio de Souza, I., Pinto, L., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M., Fregni, F., Caumo, W. & Torres, I. (2012). Neurobiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation: A Review. *Frontiers in Psychiatry*, 3, <http://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00110>
- Ferrucci, R., Vergari, M., Cogiamanian, F., Ciocca, M., Tomasini, E., De Ruíz, M., Scarpini, E. & Priori, A. (2014). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, 34(1), 121-127. doi: 10.3233/NRE-131019.
- Fischer, M., Zwaan, R. (2008). Embodied language: a review of the role of the motor system in language comprehension. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*. 61(6), 825-850.
- Figueiras-Méndez, R., Magariños-Ascone, C., Regidor, I., Del Álamo-De Pedro, M., Cabañes-Martínez, L. y Gómez-Galán, M. (2009). Estimulación cerebral profunda: 12 años de experiencia y 250 pacientes intervenidos con un seguimiento de más de un año. *Revista de Neurología*, 49(10), 511-516.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Santos, M.C., Lima, M., Vieira, A.L., Rigonatti, S.P., Silva, M.T., Barbosa, E.R., Nitsche, M.A. & Pascual-Leone, A. (2006). Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 21(10), 1693-1702. doi: 10.1002/mds.21012
- Garavito, M. C. (2013). Cognición corporizada y Embodiment. *Polisemia*, (11), 96-102.
- García, S., Sauri, S., Meza, D., y Lucino, C.(2008). Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson. *Medicina Interna de México*. 24(1), 28-37.
- Galtier, I., Nieto, A., Barroso, J. y Norelis, J. (2009). Deterioro del aprendizaje visoespacial en la enfermedad de Parkinson. *Psicothema*, 21(1), 21-26.
- George, M., & Aston-Jones, S. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 35, 301–316. [Gráfico]

- Gómez, R., Hudson, L., y Venegas, P. (2011). Trastornos autonómicos en enfermedad de parkinson. *Revista médica de chile*. 139, 100-106.
- Grodzinsky, Y. (1995). A restrictive theory of agrammatic comprehension. *Brain and Language*, 50(1), 27-51.
- Hadoush, H., Banihani, S., Khalil1, H., Al-Qaisi, Y., Al-Sharman, A. & Al-Jarrah, Y. (2018) Dopamine, BDNF and motor function postbilateral anodal transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Neurodegenerative diseases management*, 8(3), 171–179.
- Hart, J., Gordon, B. (1990). Delineation of single-word semantic comprehension deficits in aphasia, with anatomical correlation. *Annals of Neurology*, 27(3), 226-31.
- Hauk, O., Johnsrude, I., & Pulvermüller, F. (2004). Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*. 22; 41(2):301-7.
- Hauk, O. & Pulvermüller, F. (2011). The lateralization of motor cortex activation to action-words. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5(149). doi:10.3389/fnhum.2011.00149
- Hoehn, M. & Yahr, M. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 17, 427-42.
- Ibáñez, A., Cardona, J., Dos Santos, Y., Blenkmann, A., Pía, A., Aravena, P., Roca, M., Hurtado, E., Nerguizian, M., Amoruso, L., Gómez-Arévalo, G., Chade, A., Dubrovsky, A., Gershanik, O., Kochen, S., Glenberg, A., Manes, F. & Bekinschtein, T. (2013). Motor-language coupling: Direct evidence from early Parkinson's disease and intracranial cortical recordings. *Cortex*, 49(4), 968-984. doi: 10.1016/j.cortex.2012.02.014
- Ibiricu, M.A. y Morales, G. (2009). Estimulación magnética transcraneal. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32, (Suplemento 3). 115-113. [Gráfico]
- Jiménez de Anta, M., Trilla, A., y Vila J. (2005). Epidemiología de las enfermedades infecciosas. En Ausina, V., & Moreno, S. (eds). *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (pp. 179-1 87). Madrid: Panamericana.
- Juri, C. y Chaná, P. (2006). Levodopa en la enfermedad de Parkinson. ¿Qué hemos aprendido? *Revista Médica de Chile*, 134(7), 893–901. doi: 10.4067/S0034-98872006000700014
- Kalu, U., Sexton, C., Loo, C. & Ebmeier, K. (2012). Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 42(9), 1791-1800. doi: 10.1017/S0033291711003059.
- Kaski, D., Dominguez, R., Allum, J., Islam, A. & Bronstein, A. (2014). Combining physical

- training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation*, 28(11), 115-1124. doi.org/10.1177/0269215514534277
- Kertesz, A., Sheppard, A., & MacKenzie, R. (1982). Localization in transcortical sensory aphasia. *Archives of Neurology*. 39(8), 475-8. doi:10.1001/archneur.1982.00510200017002
- Kiverstein, J. & Mille, M. (2015). The embodied brain: towards a radical embodied cognitive neuroscience. *Frontiers in Human Neuroscience*. 9, 1- 11 doi.org/10.3389/fnhum.2015.00237
- Landázuri, E., Villamil, L. & Delgado, L. (2007). Parámetros acústicos de la voz en personas con enfermedad de parkinson. *Umbral Científico*, (11), 90-103.
- Lattari, E., Costa, S., Campos, C., de Oliveira, A., Machado, S. & Maranhao Neto, G. (2017). Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease? *Neuroscience Letter*, 636, 165-169. doi: 10.1016/j.neulet.2016.11.019.
- Lees, A., Selikhova, M., Andrade, L., & Duyckaerts, C. (2008). The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Movement Disorders*, 23(6), 777-783.
- Lefaucheur, J., Antal, A., Ayache, S., Benninger, D., Brunelin, B., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M., Padberg, F., Palm U., Pulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., Vanneste, S., Ziemann, U., Garcia-Larrea, L. & Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 128(1) 56–92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Litvan, I., Goldman, J, Tröster, A., Schmand, B., Weintraub, D., Petersen, R., Mollenhaue, B., Adler, C., Marder, K., Williams-Gray, C., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M., Burn, D., Barker, R. & Emre, M. (2012). Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders*, 27(3), 349 - 356 doi: 10.1002/mds.24893
- Lichtheim, L. (1885). On aphasia. *Brain*, VII, 433- 484.
- Liepmann, H. (1900). Das Krankheitsbild der Apraxie ("Motorischen Asymbolie") auf Grund eines Falles von einseitiger Apraxie. *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 8, 15–44.
- Manenti, R., Brambilla, M., Rosini, S., Orizio, I., Ferrari, C., Borroni, B. & Cotelli, M. (2014). Time up and go task performance improves after transcranial direct current

- stimulation in patient affected by Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 580, 74-77. doi: 10.1016/j.neulet.2014.07.052
- Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., Rosini, S., Cobelli, C., Ferrari, C., Petesi, M., Orizio, I., Padovani, A., Borroni, B. & Cotelli, M. (2016). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Movement Disorders*, 31(5), 715-24. doi: 10.1002/mds.26561.
- Manenti, R., Cotelli, M., Cobelli, C., Gobbi, E., Brambilla, M., Rusich, D., Alberici, A., Padovani, A., Borroni, B. & Cotelli, M. (2018). Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. *Brain Stimulation*, 11(6), 1241-1262. doi: 10.1016/j.brs.2018.07.046
- Marín, D., Carmona, H., Ibarra, M. y Gámez, M. (2018). Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad de Santander. Salud*, 50(1), 79-92. doi: 10.18273/revsal.v50n1-2018008
- Martin, A., Wiggs, C., Ungerleider, L. & Haxby, J. (1996). Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature*, 379, 649–652
- Martínez, C. (2017). Enfermedad de Parkinson y Representación Corporal: Estudio Preliminar (Tesis de pregrado). Universidad del Valle, Santiago de Cali.
- Martínez, R., Gasca, C., Sánchez, A. y Ángel, J. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Revista médica clínica Las Condes*, 27(3), 363-379.
- Méndez, C. (2011). El núcleo subtalámico en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y su rol como diana quirúrgica. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 49(1), 62–68. <https://doi.org/10.4067/S0717-92272011000100008>
- Mesulam, M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, 28(5), 597-613.
- Nitsche, M. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The journal of physiology*, 527(3), 633-639.
- Nitsche, M., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F. & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, 553(1), 293-301
- Oliveri, M., Rausei, V., Koch, G., Torriero, S., Turriziani, P. & Caltagirone, C. (2004).

- Overestimation of numerical distances in the left side of space. *Neurology*. 63(11), 2139– 2141.
- O'Reardon, J., Solvason, H., Janicak, P., Sampson, S., Isenberg, K., Nahas, Z., McDonald, W., Avery, D., Fitzgerald, P., Loo, C., Demitrack, M., George, M. & Sackeim, H. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208-1216.
- Organización Mundial de la Salud. (2006). Trastornos neurológicos: un enfoque de salud pública. En: *Trastornos neurológicos: desafíos para la salud pública* (pp. 44-201). Organización Mundial de la Salud: Estados Unidos de América.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). 10 datos sobre el envejecimiento y la salud. Recuperado de [Mayo 4 de 2016] <http://www.who.int/features/factfiles/ageing/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (2015). Envejecimiento y ciclo de vida. Recuperado de [Mayo 4 de 2016] http://www.who.int/features/factfiles/ageing/ageing_facts/es/
- Otero, C (2008). *Alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson. Evaluación de la plasticidad cerebral con resonancia magnética funcional*. (Tesis de Doctorado). Universidad de Murcia, España.
- Panegrys, P. (2004). The contribution of the study of neurodegenerative disorders to the understanding of human memory. *Revista Q J Med*, 97(9), 555-567.
- Palazón, R., Gomez, C., Cantero, P., Cabañas, J., y Berrocal, I. (2001). Protocolo terapéutico en la enfermedad de Parkinson. *Revista Rehabilitación*, 35(3), 131-194. DOI: 10.1016/S0048-7120(01)73164-7
- Pascual-Leone, A., y Tormos-Muñoz, J. (2008). Estimulación magnética transcraneal: Fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Revista de Neurología*, 46(Suppl. 1), 3-10.
- Patterson, K., & Shewell, C. (1987). Speak and spell: Dissociations and word-class effects. In M Coltheart, G. Santori, R. Job (Eds). *The cognitive neuropsychology of language*. 273-279. Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 602-617
- Paulus, W. & Rothwell, J. (2016). Membrane resistance and shunting inhibition: where biophysics meets state-dependent human neurophysiology. *The journal of physiology*, 594(10), 2719-2728. doi: 10.1113/JP271452

- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60, 389-443.
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950) The cerebral cortex of man. New York: Macmillan.
- Pereira, J., Junqué, C., Bartrés-Faz, D., Martí, M., Sala-Llonch, R., Compta, Y., Falcón, C., Vendrell, P., Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J. & Tolosa, E. (2013). Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*, 6(1), 16-24. doi: 10.1016/j.brs.2012.01.006
- Pérez, R., Calderón, A., Morales, H., Gallardo, D., Carrera, R., Guinto, G., Magallón, E., Corlay, I., y Cuevas, C. (2016). Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Revista Médica Científica*, 28(1), 24-35
- Poeck, K. (1982). The two types of motor apraxia. *Archives Italiennes de Biologie*, 120(1-3), 361-369
- Popa, T., Russo, M., Vidailhet, M., Roze, E., Lehericy, S., Bonnet, C., Apartis, E., Legrand, A., Marais, L., Meunier, S., & Gallea, C. (2013). Cerebellar rTMS stimulation may induce prolonged clinical benefits in essential tremor, and subjacent changes in functional connectivity: An open label trial. *Brain Stimulation*, 6, (2), 175-179. doi: 10.1016/j.brs.2012.04.009
- Price, C. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, 197, 335-359
- Pulvermüller, F. (2001). Brain reflections of words and their meaning. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(12), 517-524.
- Rice, R. & Wexler, K. (1996). Toward tense as a clinical marker of specific language impairment. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 39(6), 1236-1257.
- Richardson, D., Spivey, M., Barsalou, L. & McRae, K. (2003). Spatial representations activated during real-time comprehension of verbs. *Cognitive Science*, 27(5), 767-780. doi: 10.1016/S0364-0213(03)00064-8
- Rodríguez, I., Cabo, I., Bellas, P. y Cebrián, E. (2010). Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(Suplemento 2), 33-39.
- Rosset-Llobet, R., Fàbregas-Molas, S. & Pascual-Leone, A. (2015). Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Neurorehabilitation of Task-Specific Dystonia: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Medical problems of performing artists*, 30(3), 178-84. doi: 10.21091/mppa.2015.3033

- Ruohonen, J. & Karhu, J. (2012). tDCS possibly stimulates glial cells. *Clinical Neurophysiology*, 123(10). 2006-2009. doi: 10.1016/j.clinph.2012.02.082
- Rubio-Morell, B., Rotenberg, A., Hernández-Expósito, S. y Pascual-Leone, A. (2011). Uso de la estimulación cerebral no invasiva en los trastornos psiquiátricos de la infancia: nuevas oportunidades y retos diagnósticos y terapéuticos. *Revista de Neurología*, 53(4), 209-225.
- Rodríguez, I., Cabo, I., Bellas, P., y Cebrián E.(2010). Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(SUPPL. 2), 33-39.
- Rodríguez, J., Viviana, D., Rojas, Y., Ricardo, Y., y Aguilera, R. (2013). Actualización en enfermedad de Parkinson idiopática. *Revista Correo Científico Médico*, 17(2), 163-176
- Santos, D., Aneiros, A., Macías, M., Llana, M., Abella, J., y Santos-Canelles, H.(2010). Síntomas sensoriales en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 50(2), 65-74
- Schabrun, S., Lamont, R., & Brauer, S. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Dual-Task Gait Training in Parkinson's Disease: A Pilot RCT. *PLOS One*, 11(6), 1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0158497
- Schoellmann, A., Scholten, M., Wasserkac, B., Govindand, R., Krüger, R., Gharabaghie, A., Plewnia, C. & Weissa, D. (2019). Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor processing. *NeuroImage: Clinical*, 22, doi: 10.1016/j.nicl.2019.101689
- Schulz, R., Gerloff, C. & Hummel, F. (2013). Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. *Neuropharmacology*, 64, 579-587. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.016
- Seidenberg, M. S., McClelland, J. L. (1989). A distributed, developmental model of word recognition and naming. *Psychological Review*, 96, 523-568.
- Siddiqui, M., & Plosker, G. (2005). Rasagiline. *Drugs and Aging*, 22(1), 83-91.
- Shtyrov, Y., Hauk, O., Pulvermüller, F., (2004) Distributed neuronal networks for encoding category-specific semantic information: the mismatch negativity to action words. *European Journal of Neuroscience*, 19(4), 1083-1092
- Stagg, C., Best, J., Stephenson, M., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, T., Morris, P., Matthews, P., & Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 29(16),

5202-5206.

- Swank, C., Mehta, J., & Criminger, C. (2016). Transcranial direct current stimulation lessens dual task cost in people with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 626, 1-5. doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.010.
- Tapia, S., Chana, P., Araneda, O., Canales, P., Curihual, P., Rivas, R., Salazar, A., y Baldwin, N., (2014). Manejo de la sialorrea en personas con enfermedad de Parkinson mediante terapia conductivo conductual y estimulación termo-táctil. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 52(3), 160-166
- Urrutia, M. y De Vega, M. (2012). Lenguaje y acción. Una revisión actual de las teorías corpóreas. *Revista de Lingüística Teórica y Aplicada*, 50(1), 39-67
- Valentino, F., Cosentino, G., Brighina, F., Pozzi, N., Sandrini, G., Fierro, B., Savettieri, G., D'Amelio, M. & Pacchetti, C. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation of Treatment of Freezing of Gait: A cross-over Study. *Movement Disorders*, 29(8), 1064-1069.
- Verherden, G., Purdey, J., Burnett, M., Cole, J., & Ashbun, A. (2013). Immediate effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and functional mobility in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(14), 2040-2041. doi: 10.1002/mds.25640
- Verleden, S., Vingerhoets, G., & Santens P. (2007). Heterogeneity of cognitive dysfunction in Parkinson's disease: a cohort study. *European Neurology*, 58(1), 34-40
- Vivancos-Matellano, F. (2006). Ropinirol en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: actualización. *Revista de Neurología*. 42(9), 542-548.
- Weigmann, K. (2012). Does intelligence require a body?: The growing discipline of embodied cognition suggests that to understand the world, we must experience the world. *EMBO Reports*, 13(12), 1066–1069.
- Wernicke, C. (1874). Der aphasische Symptomencomplex; eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Breslau: Cohn & Weigert.
- Wirdefeldt, K., Adami, H., Cole, P., Trichopoulos, D., & Mandel, J.(2011). Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*, 26(Suppl 1), 1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
- Yotnuengnit, P., Bhidayasiri, R., Donkhan, R., Chaluaysrimuang, J., & Piravej, K. (2018). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Plus Physical Therapy on Gait in Patients With Parkinson Disease. *American Journal of Physical Medicine &*

Rehabilitation, 97(1), 7-15. doi: 10.1097/PHM.0000000000000783.

Young M., Scannell J., Burns G., Blakemore C. (1994). Analysis of connectivity: neural systems in the cerebral cortex. *Rev Neurosci*, 5(3):227-50.

Zhao, H., Quiao, L., Fan, D., Zhang, S., Turel, O., Li, Y., Li, J., Xue, G., Chen, A. & He, Q. (2017). Modulation of Brain Activity with Noninvasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Clinical Applications and Safety Concerns. *Frontiers in psychology*, 8(685). doi: 10.3389/fpsyg.2017.00685

Zola, S. (1995). Localization of brain Function: the legacy of franz joseph gall (1758-1828). *Annual Review of Neuroscience*, 18: 359-383.

Zwaan, R. & Taylor, L. (2006). Seeing, Acting, Understanding: Motor Resonance in Language Comprehension. *Journal of Experimental Psychology: General*, 135(1), 1-11.