



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE FOSGRADO

EFFECTOS NEUROPSICOLOGICOS DEL TRANS- PLANTE AUTOLOGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :

MAESTRIA EN PSICOBIOLOGIA

P R E S E N T A :

LUIS / QUINTANAR ROJAS

ASESOR: DRA. FEGGY OSTROSKY SHEJET

MEXICO, D. F.

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Sist. 104670

PS 1 299

1989

Q8



EFFECTOS NEUROPSICOLOGICOS DEL TRANSPLANTE AUTOLOGO
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Luis Quintanar Rojas

RESUMEN

El presente trabajo describe los efectos neuropsicológicos del trasplante de médula suprarrenal a la cabeza del núcleo caudado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El grupo de Parkinson operado (n = 16) se comparó con un grupo de pacientes con Parkinson que no fueron sometidos a cirugía (n = 10) pareados por edad, escolaridad y tiempo de evolución; asimismo, se comparó con un grupo de sujetos normales (n = 10) pareados por edad y escolaridad. La batería de pruebas neuropsicológicas incluyó el Esquema de Diagnóstico Neuropsicológico de Ardila-Ostrosky-Canseco, la Escala de Memoria Weschler, el Examen de Beck para la depresión, el Token Test, la Figura de Rey-Osterrieth, la prueba de Fluidez Verbal y una prueba de análisis y síntesis visual. El grupo de pacientes con Parkinson operado fué evaluado antes de la cirugía y tres meses posteriores a la misma; los otros dos grupos fueron evaluados en los mismos tiempos.

La evaluación preoperatoria reveló alteraciones cognitivas específicas en los dos grupos de Parkinson y ambos fueron significativamente diferentes del grupo normal. No hubo diferencias significativas entre los grupos de Parkinson. Ambos grupos de Parkinson mostraron dificultades en funciones dependientes de la integridad de los lóbulos frontales, como la organización y

secuenciación de movimientos, movimientos alternos, programación y elaboración de estrategias para la solución de problemas, tendencia a la perseveración y fragmentación en tareas visoperceptuales y visoespaciales. También se observaron dificultades en memoria inmediata y diferida.

La evaluación postoperatoria reveló, en el grupo operado, un decremento significativo de los errores en todas las tareas dependientes del lóbulo frontal, pero las alteraciones de memoria permanecieron sin cambio. El grupo operado fué significativamente diferente al no operado, en la evaluación postoperatoria, en funciones motoras, lectura y cálculo. Comparando sus dos evaluaciones, el grupo operado mejoró significativamente en funciones motoras y reconocimiento visoperceptual y visoespacial, mientras que el grupo no operado no lo hizo.

Estos resultados se discuten con base en los mecanismos que posiblemente genere el trasplante: liberación de dopamina, reinervación de vías y liberación de factores neurotróficos. Se concluye que el trasplante no tiene efectos negativos sobre los procesos cognoscitivos, observándose una mejoría en la sintomatología neuropsicológica específica dependiente de la actividad de los lóbulos frontales.

I N T R O D U C C I O N

El examen de las diferentes líneas de investigación que existen actualmente en las neurociencias, ponen de manifiesto que todas ellas tienden hacia un objetivo común: descubrir los mecanismos fisiológicos que subyacen a los procesos más complejos del hombre.

El estudio de la enfermedad de Parkinson (EP) y particularmente de los mecanismos del trasplante de médula suprarrenal al núcleo caudado para su tratamiento, no solo tiene el interés teórico que nos permite conocer con mayor precisión los diferentes aspectos de la plasticidad del sistema nervioso y de su organización funcional, sino que también tiene un interés clínico-práctico, porque permitirá aplicaciones en aquellos cuadros neurológicos progresivos e irreversibles que en la actualidad no tienen ninguna alternativa terapéutica real, como es el caso de la enfermedad de Parkinson.

Es evidente que el estado actual de conocimiento sobre el Parkinson es el resultado de la evolución de diferentes momentos históricos a los cuales se dividió en varias etapas. Cada una de estas etapas refleja determinado nivel de desarrollo y ha contribuido en general, a plantear la necesidad del trabajo conjunto de diferentes ramas científicas.

De esta forma, en la primera etapa de la historia de la enfermedad de Parkinson, denominada clínica, se realizó una descripción detallada del cuadro clínico, ya que fué el único método posible para abordarla. Estas descripciones clínicas no han perdido su actualidad.

En la segunda etapa, los estudios se encaminaron a la búsqueda

sistemática de las correlaciones clínico-patomorfológicas. Esto se inició con el trabajo de Tetriakob después de que se difundió la encefalitis epidémica y todavía en la actualidad se realizan estas correlaciones.

La tercera etapa se inicia con la introducción del tratamiento quirúrgico del Parkinson a través de la cirugía estereotáxica. Aquí se centró la atención en estructuras subcorticales como el globo pálido y el núcleo ventrolateral del tálamo.

La cuarta etapa se caracterizó por la introducción del tratamiento farmacológico con L-dopa, toda vez que se incrementaba el conocimiento acerca de las alteraciones bioquímicas en el Parkinson.

La quinta etapa se fundamenta en una amplia experiencia con trasplantes cerebrales en animales, para su aplicación al campo clínico con pacientes con enfermedad de Parkinson.

Así, cada una de las etapas ha tenido sus características propias. Pero esto no quiere decir que en cada etapa se rechace la metodología anterior. Por el contrario, cada una ha permitido el desarrollo y el enriquecimiento paulatino con nuevos enfoques que son necesarios para el conocimiento multilateral de la esencia de esta enfermedad, así como para la creación de métodos cada vez más efectivos para su tratamiento y profilaxis.

Hemos sido testigos de los grandes logros en el estudio del Parkinson, del desarrollo de principios y de métodos de estudio y tratamiento. Pero a pesar de esto, la enfermedad de Parkinson, aún en nuestros días, continúa con grandes interrogantes.

Esto lleva a plantear que la etapa actual en la que nos encontramos, se debe caracterizar por una integración amplia de todos

los aspectos de la enfermedad con un enfoque multidisciplinario.

El inicio de los trasplantes para el tratamiento de esta enfermedad, nos coloca en una nueva etapa en la que seguramente se conformarán los fundamentos de una teoría general de la enfermedad de Parkinson.

El presente trabajo representa un esfuerzo por colaborar con la descripción de los efectos neuropsicológicos del trasplante autólogo en pacientes con enfermedad de Parkinson. Si bien los resultados no nos permiten responder a muchas interrogantes, el incremento de la casuística, el estudio detallado y el análisis de la evolución de los pacientes injertados, seguramente nos permitirá tener una mayor comprensión de esta enfermedad.

Por este motivo, el trabajo está integrado por un primer capítulo en donde se realiza una descripción del cuadro clínico del Parkinson, con el desglose de las diferentes etapas por las que ha pasado su estudio. Esto nos permite apreciar los avances logrados en el estudio de la EP hasta la actualidad. Asimismo, se incluye una descripción de las características anatómo-fisiológicas de las estructuras nerviosas más implicadas en la enfermedad, con el objeto de tratar de ubicar los posibles sistemas y mecanismos involucrados en el trasplante en relación con la sintomatología neuropsicológica.

En el capítulo dos se analizan los resultados obtenidos por el tratamiento farmacológico, de la cirugía estereotáxica y de los resultados tanto experimentales como en la clínica humana, de los trasplantes cerebrales. En cada caso se anotan los alcances y limitaciones para el tratamiento de la EP.

En el capítulo tres se describen los estudios neuropsicológicos con pacientes con enfermedad de Parkinson. Se realiza también un análisis

de las alteraciones neuropsicológicas respecto a considerarlas como correspondientes a un cuadro de demencia cortical o de demencia subcortical. Asimismo, se describen algunos estudios referentes a la estructura de su personalidad.

Finalmente, en el capítulo cuatro se detalla la metodología utilizada, los resultados, las conclusiones y sugerencias. La discusión se realiza en términos de los posibles mecanismos que subyacen a la mejoría de los signos motores y de la sintomatología neuropsicológica observada.

INDICE

Introducción.

- CAP. I La enfermedad de Parkinson.
- I.1 Cuadro clínico.
 - I.2 Aspectos históricos.
 - I.3 Aspectos anatomofisiológicos de los ganglios basales.
 - I.3.1 Conexiones del cuerpo estriado.
 - I.3.2 Sistema de fibras palidófugas.
 - I.3.3 Consideraciones funcionales del neostriado.
 - I.3.4 Relaciones córtico-subcorticales.
- CAP. II Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- II.1 Cirugía estereotáxica.
 - II.2 Tratamiento farmacológico.
 - II.3 Transplante cerebral.
- CAP. III Características neuropsicológicas del paciente con enfermedad de Parkinson.
- III.1 Demencia cortical versus demencia subcortical.
 - III.2 Alteraciones en procesos mnésicos.
 - III.3 Alteraciones visoespaciales.
 - III.4 Alteración de funciones frontales.
 - III.5 Características premórbidas de la personalidad.
 - III.6 Estructura de la personalidad.
 - III.7 Depresión.

CAP. IV Desarrollo de la investigación.

IV.1 Objetivo.

IV.2 Método.

IV.2.1 Sujetos.

IV.2.2 Material.

IV.2.3 Procedimiento.

IV.3 Resultados.

IV.4 Discusión.

IV.5 Conclusiones.

Referencias.

CAPITULO I

LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

I.1 CUADRO CLINICO.

James Parkinson, en 1817, en su ensayo "la parálisis agitante", realizó la descripción del cuadro clínico caracterizado por la combinación de grados variables de rigidez y temblor y una actitud de flexión generalizada, la cabeza en arco sobre los hombros, el tronco inclinado hacia adelante y los brazos pegados al cuerpo (en Bradley, 1984).

Tal y como lo definió Parkinson, esta enfermedad se caracteriza por "movimiento tembloroso involuntario, con decremento de la fuerza muscular, aún cuando no se esté apoyado, con propensión a inclinar el cuerpo hacia el frente y con tendencia a caminar con pasos cortos, manteniendo los sentidos y el intelecto intactos" (en Bradley, 1984).

Parkinson no se refirió a la rigidez, pero la postura en flexión fué claramente una manifestación de ésta.

Debido a que el proceso de instalación de los síntomas generalmente es ligero e imperceptible, el paciente difícilmente puede establecer el tiempo exacto en que inicia la enfermedad. Pero una vez que se establece, generalmente se reporta lentitud en los movimientos y la permanencia en una posición por largos periodos de tiempo.

La situación cambia cuando, además de lo anterior, se suma el temblor, que se observa más frecuentemente en una de las manos, en un brazo o en una pierna. Una vez que se presenta el temblor,

generalmente se incrementa gradualmente en los otros miembros e incluso el tronco, el cuello y la cara. El temblor consiste de varias oscilaciones por segundo y usualmente afecta los dedos, los labios, la lengua y la laringe. Aparece durante el estado de reposo y aunque se plantea que desaparece durante el movimiento voluntario, este puede persistir.

La acinesia se expresa a través del decremento de movimientos y se manifiesta tanto en la escritura como al hablar. El paciente tiende a estar inmóvil y raramente cruza sus piernas o sus brazos.

La rigidez consiste en el incremento del tono muscular, con resistencia al movimiento pasivo, especialmente en los grupos musculares grandes.

La bradicinesia se manifiesta en la lentificación de todos los movimientos, sea cual sea la tarea a realizar.

La postura se caracteriza por inclinación del tronco hacia adelante y los brazos pegados al frente del cuerpo. Además, cuando el paciente camina lo hace con pasos cortos y se para sobre la punta de sus pies, pero su cuerpo también se tiende a ir hacia el frente y por ello se cae con frecuencia.

I.2 ASPECTOS HISTORICOS.

En la enfermedad de Parkinson (EP) las manifestaciones clínicas pueden variar grandemente desde una ausencia de todos los síntomas neurológicos, hasta un intensificación muy manifiesta del defecto. Estas variaciones muestran los cambios de los estados funcionales del cerebro en esta enfermedad y por ello se puede decir que la EP es un síndrome neurológico que puede proporcionar información tanto teórica

como práctica acerca de los mecanismos cerebrales, su patología y patofisiología.

En el proceso patológico de la EP se incluye no solo el sistema motor y la esfera vegetativa, sino también los procesos psicológicos, fundamentalmente la esfera cognitiva y emotiva. Las particularidades del cuadro clínico de la EP permiten establecer la dependencia de las manifestaciones motoras del estado emotivo, ya que se puede observar un incremento del temblor y la rigidez en situaciones de tensión emocional.

La historia de los puntos de vista acerca de la naturaleza de la EP se pueden dividir en varias etapas fundamentales, en donde cada una de ellas se caracteriza por el enfoque metodológico prevaleciente que se utilizó.

La primera etapa puede denominarse "etapa clínica", que se caracterizó por el estudio del cuadro clínico de la EP delimitándola de otras enfermedades neurológicas; esta etapa se inició después de la descripción inicial del cuadro a cargo de Parkinson en 1817 y se puede decir que duró aproximadamente un siglo. Entre 1869 y 1890 Charcot observó a una gran cantidad de pacientes con EP y fué el primero en prestar atención a la relación entre los síntomas característicos y la depresión, así como su relación con la catatonía y la histeria.

A pesar de que el mismo Parkinson consideraba que la parálisis agitante era un enfermedad orgánica del sistema nervioso central, Charcot la consideró como una variedad clínica de la neurosis y propuso denominarla como enfermedad de Parkinson, ya que consideraba que no reflejaba la esencia clínica de este complejo sintomático.

Charcot describió completamente el cuadro clínico de la EP y lo diferenció de la esclerosis, del temblor senil y de otras enfermedades

del sistema nervioso central. En esta misma etapa se propuso el término de "Parkinsonismo" y el de "síndrome de Parkinson" que adquirieron gran aceptación, sobre todo después de que se demostró la existencia de formas sintomáticas postencefalíticas en 1917, el sifilítico en 1924 y el aterosclerótico en 1929.

De esta forma, la primera etapa estuvo vinculada a la acumulación de experiencia clínica para el estudio de formas idiopáticas de esta enfermedad.

El inicio de la segunda etapa puede establecerse entre 1916 y 1917 cuando apareció en Viena la "encefalitis letárgica" llegando a afectar a cerca de cinco millones de personas en todo el mundo. Esta infección cursaba con un cuadro muy diverso que iba de las formas muy abortivas y poco precisas, hasta una lesión severa y difusa en el sistema nervioso central y periférico con distinta sintomatología neurológica.

El polimorfismo del cuadro clínico encontró su reflejo en los diagnósticos que utilizaban los médicos al inicio de la epidemia, tales como delirio epidémico, esquizofrenia epidémica, Parkinsonismo epidémico, esclerosis diseminada epidémica, etc.

En sus trabajos, Von Economo describió las variantes clínicas y la morfología patológica de esta infección de rápida difusión y demostró la unidad etiológica y nosológica de las formas diversas de lesión en el sistema nervioso.

El gran índice de mortalidad llevó a un estudio intenso de los cambios morfológicos en el sistema nervioso. Tetriakob, en 1920, realizó investigaciones patomorfológicas en pacientes con EP postencefalítica y descubrió cambios morfológicos en la sustancia negra (en Bein, Golubev y Verzin, 1981).

Además de los estudios de carácter clínico y patomorfológico, en este periodo también se realizaron estudios clínico-fisiológicos orientados al análisis de los mecanismos patofisiológicos en la EP.

La tercera etapa del estudio de la EP se inicia en la década del 50 con la introducción de la cirugía estereotáxica, cuyo objetivo principal ha sido la lesión del globo pálido y el núcleo ventrolateral del tálamo (Broager, 1963 y Selby, 1967a y 1967b). No obstante que en 1947 Spiegel y Cols. (en Selby, 1967a) realizaron la primera intervención con la técnica estereotáxica en pacientes con EP. Cooper (en Selby, 1967a) aportó información valiosa para el desarrollo de esta técnica, por lo que se puede decir que hasta la década del 50 y 60 es cuando la cirugía estereotáxica aporta un mayor conocimiento sobre los procesos fisiopatológicos que subyacen a la EP.

El inicio de la cuarta etapa se puede establecer en 1961 cuando Birkmayer y Hornikiewicz (en Barbeau, 1976), así como Barbeau y Cols., (1961) y Barbeau (1974, 1976), publicaron los primeros resultados obtenidos con el tratamiento con L-dopa a pacientes con EP. Estos trabajos estimularon el estudio de la neuroquímica en la EP, en cuyo proceso se elaboró la concepción dopaminérgica de la misma. A este periodo se le puede denominar la "era de la L-dopa".

La quinta etapa se puede denominar la "era de los trasplantes". Se basa fundamentalmente en los trabajos experimentales de trasplante cerebral en animales de laboratorio. Los primeros trabajos se realizaron a principios de siglo y demostraron en una primera fase, que el tejido transplantado logra sobrevivir si se le mantiene en una rica red vascular para su mielinización y organización en patrones citoarquitectónicos relativamente normales para lograr periodos funcionales aceptables (Gash, 1984).

En general, los efectos observados demuestran que particularmente las neuronas dopaminérgicas transplantadas, pueden transmitir información al cerebro huésped a través de sus conexiones eferentes (Bjorklund y Stenevi, 1984).

Sobre esta base, Backlund y Cols. (1985) y Olson y Cols. (1986) realizaron los primeros trasplantes de médula suprarrenal al núcleo caudado en pacientes con EP y posteriormente Madrazo y Cols. (1987) realizaron modificaciones a la técnica quirúrgica utilizada por los investigadores Suecos.

La etapa actual del estudio de la EP se caracteriza fundamentalmente por la aproximación multidisciplinaria, en donde confluyen áreas como neurocirugía, neurología, farmacología, bioquímica, neurofisiología, patomorfología, neuropsicología y psicología. La posibilidad de realizar estudios que permitan la recopilación de gran cantidad de información, permitirá avanzar hacia el esclarecimiento de los diferentes estados funcionales del cerebro no solo del caso particular de la EP, sino de otras patologías.

I.3 CARACTERISTICAS ANATOMOFISIOLOGICAS DE LOS GANGLIOS BASALES.

Los ganglios basales son estructuras subcorticales que se derivan del telencéfalo. Están integrados por el núcleo caudado, putamen (neostriado o estriado) y globo pálido (paleostriado), a los cuales se les denomina en conjunto cuerpo estriado. Todos ellos se relacionan con aspectos integrativos de las funciones somáticas y motoras. Al globo pálido y al putamen también se les conoce como núcleo lenticular o lentiforme (Carpenter, 1978).

Por otro lado, el núcleo amigdalino (archiestriado), conectado con el bulbo olfatorio y parte integral del sistema límbico, no se había descrito como participe en el control motor, a pesar de que se consideraba como parte de los ganglios basales. Sin embargo, evidencia reciente muestra proyecciones amigdal-neoestriadas distribuidas en un patrón específico (Kelley y Cols., 1982), lo que sugiere que el neoestriado puede estar constituido por una parte límbica y otra no-límbica.

El neoestriado es una entidad anatómica y funcional parcialmente separada en su disposición espacial por razones embriológicas. El núcleo caudado está constituido por tres partes: a) La cabeza, que se encuentra por delante del tálamo y sobresale en el asta anterior del ventrículo lateral; b) El cuerpo, que se encuentra en la parte superior del tálamo; y c) La cola, que se extiende a lo largo del borde dorsolateral del tálamo, se arquea verticalmente en el límite posterior del mismo y corre hacia adelante en el techo del asta inferior del ventrículo lateral para llegar al núcleo amigdalino (Carpenter, 1984).

El putamen es la parte mayor y la más extensa de los ganglios basales. Se encuentra entre la cápsula externa y la lámina medular externa del globo pálido.

Citológicamente, el núcleo caudado y el putamen tienen las mismas características estructurales. Sus células son de dos tipos: a) células pequeñas, redondas o fusiformes; y b) grandes células multipolares, las cuales predominan en una proporción de veinte a uno y sus axones terminan en el neoestriado o pasan medialmente al globo pálido. Las fibras mielínicas de las células multipolares se proyectan a los dos segmentos del globo pálido y la parte reticular de la

sustancia negra.

El globo pálido es más pequeño e interno que el putamen y se encuentra por dentro de ésta a través de casi toda su extensión. Están divididos por la lámina medular sobre la cara externa del globo pálido, en su unión con el putamen. Sus células son principalmente multipolares grandes del tipo motor y sus axones forman el sistema de fibras eferentes más importante del cuerpo estriado.

I.3.1 CONEXIONES DEL CUERPO ESTRIADO.

El neostriado recibe los principales sistemas aferentes que se proyectan al cuerpo estriado: corteza, núcleos intralaminares del tálamo, sustancia negra, núcleo dorsal del rafé y partes de la amígdala.

Las fibras córtico-estriadas se originan de las áreas frontales, así como de otras regiones corticales. El área motora primaria (área 4) proyecta bilateralmente al putamen; el área premotora (área 8) proyecta bilateralmente al núcleo caudado y al putamen, mientras que las regiones prefrontales proyectan a todas las partes del núcleo caudado.

Las fibras tálamo-corticales constituyen uno de los grupos más importantes de fibras aferentes que pasan al núcleo caudado y putamen. La mayoría nacen del complejo nuclear parafascicular y centromediano, atraviesan la cápsula interna y entran al putamen. Tienen una organización tópica precisa. Las fibras aferentes que llegan al núcleo caudado, nacen de los núcleos intralaminares más rostrales y pequeños como el centromedio, paracentral y lateral central. El núcleo lateral y el paracentral contienen células que proyectan al núcleo caudado y

células que proyectan a corteza (Kelly, 1986).

Las fibras tálamo-estriadas al parecer son de tipo excitatorio y aunque no se conoce el neurotransmisor utilizado, se ha postulado que es el glutamato (Fonnum, Storm-Mathisen y Divac, 1981).

Las fibras nigro-estriatales que se originan en las dos terceras partes de la zona compacta de la sustancia negra, se proyectan a la cabeza del núcleo caudado, mientras que la parte posterior de la sustancia negra proyecta al putamen. Hay además, una correspondencia entre las partes laterales de la sustancia negra y las regiones dorsales del putamen y de la parte dorsal de la sustancia negra con las regiones ventrales del putamen. Asimismo, la parte ventral de la zona compacta de la sustancia negra proyecta a la parte dorsal del núcleo caudado.

Las fibras amigdalino-estriadas se originan en el núcleo basal lateral amigdalino y al parecer se proyectan y sobrelapan con las fibras que se proyectan del área ventral-tegmental y del núcleo del rafé al neostriado.

Otras fibras aferentes que llegan al neostriado incluyen proyecciones que se originan en la protuberancia, en la sustancia reticular mesencefálica, en el núcleo acumbens y en el locus coeruleus. Además, la cabeza del núcleo caudado y el putamen reciben proyecciones ipsilaterales del núcleo subtalámico.

Las fibras estriopálidas están organizadas en secuencia dorsoventral y rostrocaudal y se radian hacia diversas partes del globo pálido. Las que se originan en la cabeza del núcleo caudado se proyectan a la parte dorsal y rostral del globo pálido, mientras que el putamen se proyecta más extensamente a las zonas dorsal y caudal.

Las fibras aferentes subtálamo-palidales que se originan en la parte caudal, proyectan a la parte medial del globo pálido, las partes mediales proyectan a la parte rostral del segmento lateral del globo pálido y las partes centrales del segmento rostral proyectan al segmento lateral adyacente del putamen.

I.3.2 SISTEMA DE FIBRAS PALIDOFUGAS.

Estas representan el principal sistema eferente del cuerpo estriado y puede ser ubicado en cuatro grupos (Carpenter, 1978 y 1984):

a) Pálido-talámicas, que se originan en las porciones ventrales del segmento medial del globo pálido, formando un haz que se proyecta al núcleo ventral anterior y ventral lateral del tálamo.

b) Pálido-habenulares que se originan en el segmento medial del globo pálido y proyectan al núcleo habenular lateral.

c) Pálido-tegmental que se origina en la parte medial del globo pálido y proyectan a la zona compacta del núcleo pedúnculo-protuberancial, que a su vez recibe fibras de la corteza motora, la sustancia negra y núcleos subtalámicos.

d) Pálido-subtalámicas que se origina en el segmento lateral del globo pálido y proyectan a los núcleos subtalámicos.

I.3.3 CONSIDERACIONES FUNCIONALES DEL NEOESTRIADO.

De acuerdo a Van Woert (1976) el neoestriado participa en las siguientes funciones:

1) Mecanismo de filtro en el control del tono. Las fibras Gabaérgicas del caudoputamen pueden ser el modulador de ésta inhibición sobre el globo pálido. Si este es visto como "el mecanismo efector del

sistema extrapiramidal" y "el centro mayormente responsable para el control del tono" en conjunto con el cerebelo, es fácil comprender que el neocortical puede jugar el papel de "filtro" para todos los impulsos de retroalimentación visual y propioceptiva.

La comparación de las variaciones de este sistema de retroalimentación con el programa postural y motor que se envía del lóbulo frontal al neocortical, permite la modulación fina de la vía Gaba-érgica y por lo tanto la inhibición de los centros efectores del globo pálido. Es evidente que la regulación suave del tono muscular es importante para el mantenimiento de la postura y la alternancia rítmica de los músculos agonistas y antagonistas necesarios para caminar.

2) La función de regulación. La elaboración de un estado de preparación para el movimiento, que incluye modificaciones para la atención, la vigilancia y en el tono de los músculos que se utilizarán. También involucra la organización de una multitud de automatismos secundarios y de posturas para facilitar la ejecución del movimiento. Cada movimiento requiere un cierto grado de preparación del músculo y de ajuste postural.

La regulación o "set" permite la respuesta inmediata de los miembros. Si este está alterado, tenderá a incrementar el tiempo de reacción. Tales efectos se observan en la acinesia de los animales tratados con reserpina y en pacientes con enfermedad de Parkinson. En ambos casos, la concentración de dopamina en el neocortical está decremada.

3) La función de disparo. El papel del neocortical en el mecanismo de disparo del movimiento es controvertido. Es posible que la

programación, dependiente del lóbulo frontal dirigida a la sustancia negra, no revele directamente su efecto por vías directas, sino a través de vías colaterales.

4) Mecanismo de dirección. Un decremento en la motilidad no es sinónimo de acinesia. Una vez que el defecto se corrige (con L-dopa, apomorfina) aún se requiere estimular otros sistemas antes de que el movimiento pueda ocurrir. Los inhibidores de monoamina oxidasa pueden mejorar la motilidad, pero mientras que las concentraciones de serotonina y noradrenalina se incrementan, hay un pequeño cambio en la concentración de dopamina. Anden y Cols. (1966) indican claramente que mientras que la dopamina está más involucrada en la corrección de la acinesia, la noradrenalina es mucho más importante en la dirección y la motilidad, las cuales subyacen a las reacciones de escape.

El efecto clínico de la L-dopa sobre la motilidad es el resultado compuesto de estas dos acciones sucesivas sobre los receptores a la dopamina y noradrenalina, primero en el neostriado y posteriormente en el tallo e hipotálamo. Por ejemplo, la clonidina produce un marcado decremento de la concentración de noradrenalina, pero al mismo tiempo, esta hipersensibilidad de los receptores de noradrenalina se acompaña por un cambio significativo en el cambio de dopamina a HVA en el neostriado, lentificando la síntesis de noradrenalina en la misma área.

5) El papel en la integración y modulación de la homeostasis autonómica y neuro-humoral. Generalmente no se reconoce que el neostriado juega un papel importante en la regulación de la homeostasis. En el sistema nervioso autónomo el tallo y el hipotálamo son las principales áreas de integración, pero el neostriado también puede ser considerado como un "centro de relevo" ya que su función es

regular la homeostasis de los centros efectores en el tallo e hipotálamo por retroalimentación negativa.

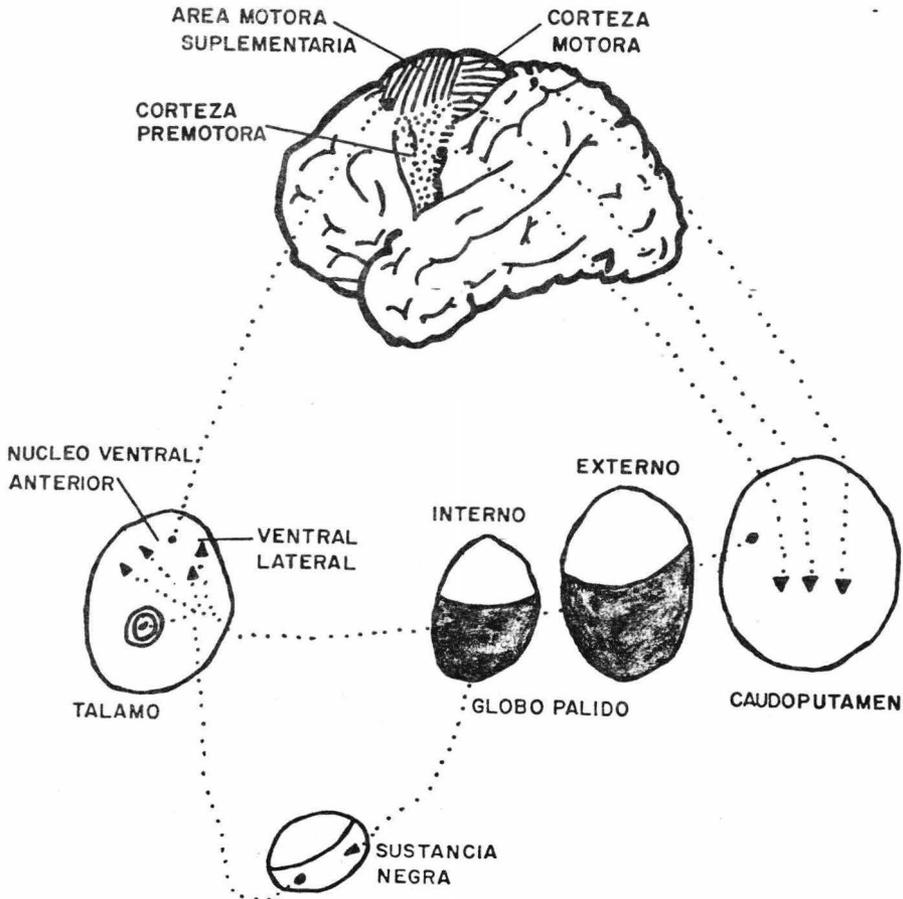
6) Función de programación. Los pacientes "acinéticos" aparecen "bradipsíquicos" y en la mayoría de las pruebas de inteligencia aparecen dentro de los límites normales. Cuando el paciente es guiado, puede realizar adecuadamente las tareas. En el paciente con enfermedad de Parkinson, una vez que se ha establecido un patrón, es más fácil continuar que cambiar dicho patrón.

RELACIONES CORTICO-SUBCORTICALES.

Recientemente, se han propuesto dos circuitos en relación a los ganglios basales y los lóbulos frontales (Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986). En el primero denominado el "circuito motor" involucra áreas sensoriomotoras y premotoras, el putamen, el sistema eferente de los ganglios basales en sus porciones caudales y un relevo final diencefálico a través del núcleo ventrolateral al área motora suplementaria (Figura 1). El segundo, denominado "circuito complejo" topográficamente organizado de las áreas corticales de asociación al sistema eferente de los ganglios basales en sus porciones rostrales, con relevos diencefálicos a través del núcleo ventral anterior y el núcleo dorsal medial al campo visual frontal y a las áreas prefrontales (Figura 2). El circuito motor está involucrado en el control de los parámetros de los movimientos y el circuito complejo está involucrado en los procesos cognitivos (Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986).

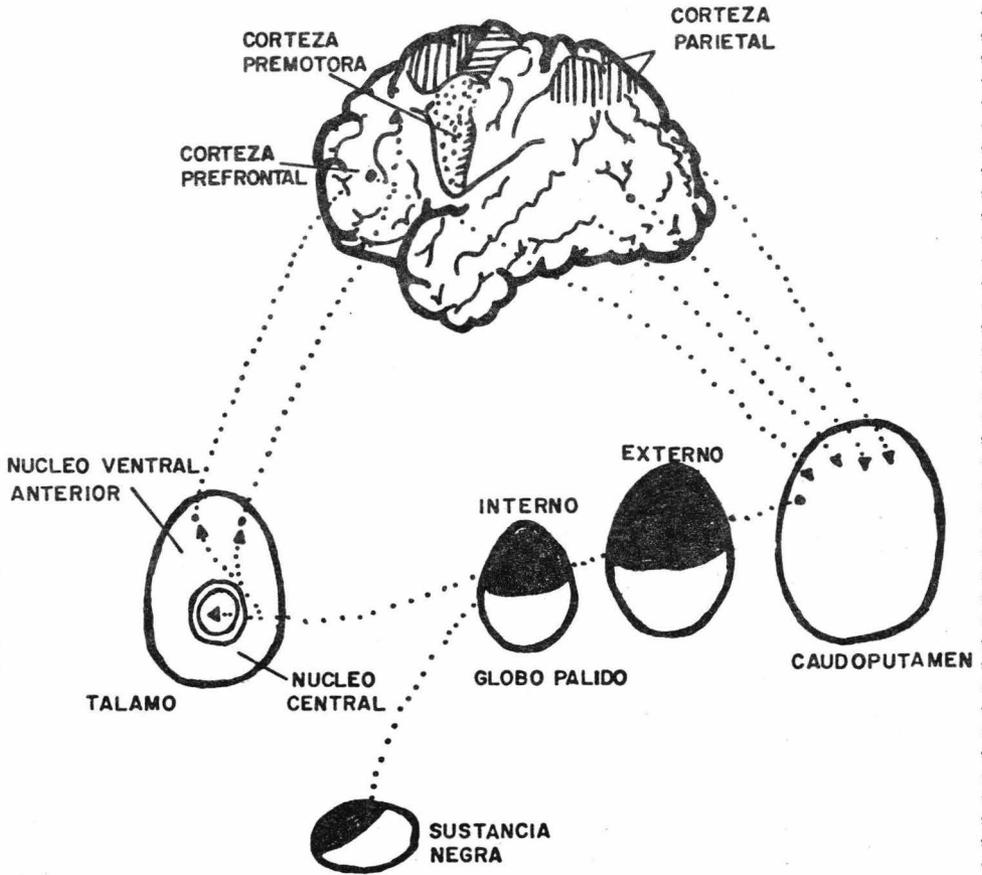
Funcionalmente, los ganglios basales muestran una segregación entre funciones motoras y no motoras. Por lo tanto, las diferentes

FIGURA I



"CIRCUITO MOTOR" INVOLUCRADO EN EL CONTROL DE LOS MOVIMIENTOS
(OSTROSKY Y COLS. EN FRENSA)

FIGURA 2



"CIRCUITO COMPLEJO" INVOLUCRADO EN LOS PROCESOS COGNOSCITIVOS.
【OSTROSKY Y COLS. EN PRENSA】

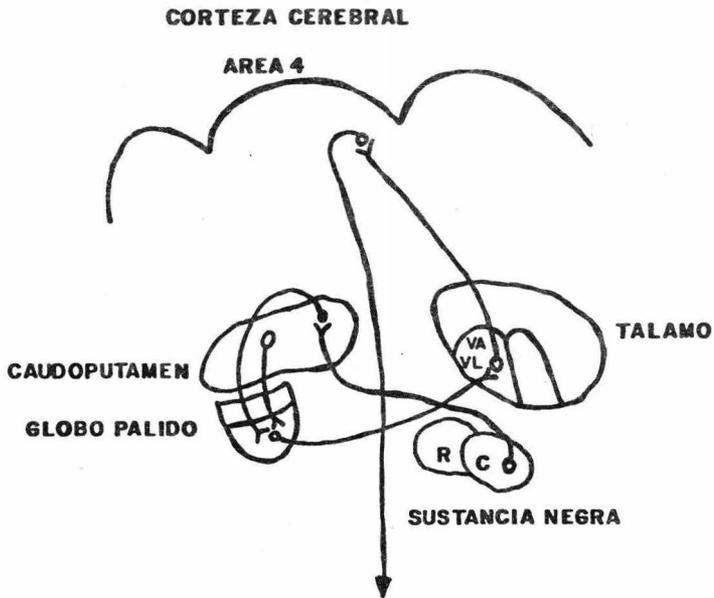
conexiones entre el putamen y el caudado han llevado a postular que un decremento en la actividad dopaminérgica en el putamen produce el temblor, la rigidez y la acinesia. En la vía motora también se observa una segregación de funciones; por ejemplo, se ha especulado que la pérdida de fibras pálido-corticales es importante en la génesis del temblor y que la rigidez está relacionada con la pérdida de fibras putamino-palidales. Ohye (1987) en un estudio con monos, propone varios circuitos involucrados en la producción del temblor y la rigidez. El responsable de la rigidez sería el circuito estriato-pálido-tálamo-cortical, con una vía descendente de la corteza motora; en donde se incluyen los núcleos ventral anterior y ventrolateral del tálamo (figura 3). Mientras que el circuito responsable para el temblor sería cerebelo-rubro-tálamo-cortical y rubro-olivo-cerebelo-rubral (figura 4).

Mientras que los síntomas de acinesia y los defectos de postura y equilibrio son síntomas derivados de la degeneración de los cuerpos celulares en la sustancia negra (Selby, 1967a).

En relación a las funciones motoras, se ha visto que el núcleo caudado está involucrado en funciones cognitivas. Por ejemplo, los síntomas de tipo frontal que presentan los pacientes con EP se caracterizan por un deterioro de la capacidad para organizar y mantener programas cognitivos, así como para repetición de secuencias de movimientos. También se ha observado segmentación y pérdida de figura-fondo en tareas visoperceptuales y visoespaciales (Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986; Agid, Ruberg y Dubois, 1986; y Ostrosky-Solis y Cols., en prensa).

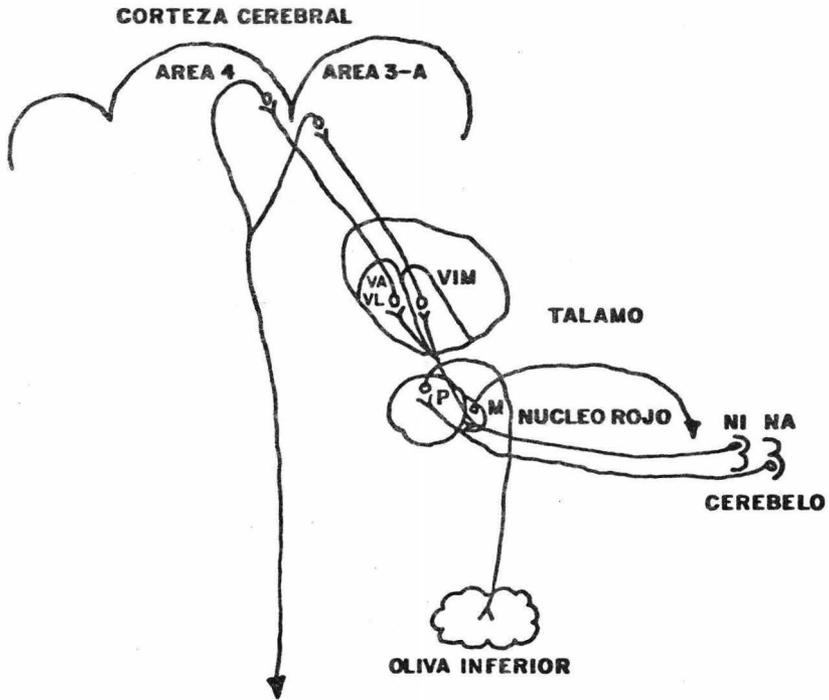
Por otro lado, la evidencia experimental sugiere que muy

FIGURA 3



CIRCUITO ESTRIO-PALIDO-TALAMICO-CORTICAL INVOLUCRADO EN LA PRODUCCION DE LA RIGIDEZ (MODIFICADO DE OHYE, 1987).

FIGURA 4



CIRCUITO CEREBELO-RUBRO-TALAMICO-CORTICAL Y RUBRO-OLIVO
CEREBELO-RUBRAL INVOLUCRADO EN LA PRODUCCION DEL
TEMBLOR (MODIFICADO DE OHYE, 1987).

posiblemente el sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical, también se encuentra afectado en pacientes con EP. Esta vía se origina en el área tegmental ventromedial y proyecta al cíngulo y a la corteza frontal (Uhl, Hedreen y Price, 1985). Por ejemplo, Javoy-Agid y Ágid (1980) utilizaron tirosina-hidroxilasa (TH) para identificar neuronas catecolaminérgicas en la sustancia negra y en el área ventral tegmental de pacientes con EP y sujetos controles. Encontraron una disminución severa de la actividad de la TH en el área ventral tegmental en los pacientes con EP, lo que implica una pérdida de neuronas en esta área. Los autores concluyen que esta vía puede jugar un papel importante en la iniciación de los movimientos y en la elaboración de estrategias motoras.

De esta área se origina la vía mesolímbico-cortical, la cual proyecta primeramente a las áreas límbicas como el núcleo acumbens, la amígdala, el cíngulo, el hipocampo, el giro paraolfatorio y el septum y finalmente a la zona medial frontal (Javoy-Agid y Cols., 1984). Además, la reducción de dopamina en las áreas frontales se ha visto que está relacionada con alteraciones cognoscitivas observadas en pacientes con EP (Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986; Agid y Cols., 1986; Lees y Smith, 1983; y Brozoski y Cols., 1979).

CAPITULO II

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

II.1 CIRUGIA ESTEREOTAXICA.

La cirugía estereotáxica ha sido utilizada como una alternativa para tratar de aminorar la sintomatología que presentan los pacientes con EP. Aún después de la introducción del tratamiento farmacológico, se ha utilizado en aquellos casos de pacientes con EP que no responden al tratamiento farmacológico o que les produce intolerancia o efectos secundarios severos (Laitinen, 1985).

Básicamente consiste en producir una lesión en el globo pálido o en el núcleo ventrolateral del tálamo, obteniendo como consecuencia una disminución del temblor y de la rigidez (Riklan y Diller, 1961; Samra y Cols., 1971).

A pesar de existir algunos reportes anteriores a Meyers en 1940 (en Selby, 1967a), se considera a este autor como el pionero en la cirugía de los ganglios basales. Inicialmente, este autor extirpó el núcleo caudado y una tercera parte anterior del globo pálido, pero el índice de mortalidad ascendía a un 15%. Cooper en 1954 (en Selby, 1967a) suprimía el temblor y la rigidez ligando la arteria coroidea anterior y obtenía un índice de mortalidad del 10%. Posteriormente, este mismo autor desarrolló la técnica de "quimiopalidectomía" que consiste en la inyección de procaína y alcohol en el globo pálido, reduciendo el índice de mortalidad a un 2.4% (Selby, 1967a).

*Ya desde 1950, la mayoría de los neurocirujanos intentaban aliviar el temblor y la rigidez en pacientes con EP lesionando el núcleo ventrolateral del tálamo o el globo pálido y a principios de 1960 ya

había más de 5000 pacientes con cirugía de ganglios basales. La tabla 1 muestra el grado de efectividad (en porcentaje) de la cirugía estereotáxica sobre la rigidez y el temblor (Selby, 1967a).

Como se puede apreciar, aparentemente hay un efecto similar sobre la rigidez y el temblor cuando la lesión es talámica. Pero no se reportan iguales resultados sobre el resto de la sintomatología. Por ejemplo, no hay efecto o si lo hay éste es mínimo, sobre las alteraciones posturales y el equilibrio, al igual que sobre el lenguaje disártrico y la hipofonía. Asimismo, no se observan efectos benéficos sobre la acinesia (Selby, 1967a).

Selby (1967b) reporta una serie de 413 operaciones en 303 pacientes con EP. Las lesiones se realizaron unilateralmente en el tálamo en 220 pacientes, 123 en el tálamo izquierdo y 97 en el tálamo derecho; bilateralmente se realizaron en 73 pacientes con lesiones en globo pálido; en 54 pacientes la lesión fué bilateral talámica; y en 5 pacientes la lesión fué unilateral en globo pálido y tálamo simultáneamente.

El seguimiento se realizó al año y a los cuatro años posteriores a la cirugía. Los resultados mostraron una abolición de la rigidez en el 85% de los casos y en el 80% de los casos para el temblor en las lesiones bilaterales. Para las lesiones unilaterales, se observó una abolición de la rigidez en el 83.7% de los casos y en el 81.6% de los casos para el temblor. No se observaron efectos sobre la acinesia y la voz e incluso para el 27% de los casos se observó deterioro en la voz en las lesiones bilaterales talámicas. Asimismo, se observó un mayor deterioro mental en los casos de lesiones unilaterales en globo pálido y tálamo que en las lesiones talámicas bilaterales. Por ejemplo, en el

Tabla 1. Resultados de lesiones en Globo Pálido y Tálamo a través de la cirugía esterotáxica de acuerdo a Selby (1967).

AUTOR	AÑO	LESION		RIGIDEZ	TEMBLOR	NUMERO OPERACIONES
		GLOBO PALIDO	TALAMO			
Marabayashi y Cols	1957	X		90.5 % inicial 52.0 % post.	Transitorio Recurrió	120
Svenilson y Cols	1960	X		79 %	82 %	81
Spiegel y Wycis	1961	X		79.6 %	45.7 %	71
Mundinger y Riechert	1961	X		88.7 %	46.3 %	247
Cooper	1961	X		90 %	60 %	500
Mundinger y Riechert	1961		X	67.2 %	78.2 %	193
Krayenbühl y Yasargil	1961		X	75.5 %	80.3 %	207
Cooper	1965		X	93 %	93 %	2000

42% de los casos se observó confusión mental, apatía, dificultades en la memoria y concentración. Pero los mayores efectos se observaron en los casos con lesión talámica izquierda ya que en el 50% de los casos se reportó disfasia.

Respecto a la capacidad laboral, en el 15% de los casos con lesiones unilaterales y en el 6% de lesiones bilaterales se mantenían con buen rendimiento en el trabajo.

Riklan y Levita (1970) compararon evaluaciones pre y postoperatoria en dos grupos de pacientes con EP sometidos a cirugía estereotáxica. Un grupo integrado por 20 pacientes con lesión en el tálamo izquierdo y un grupo de 17 pacientes con lesión talámica derecha; ambos grupos fueron comparados con un grupo de 18 pacientes que recibieron cirugía en el hemisferio izquierdo (5 pacientes) y en el hemisferio derecho (13 pacientes) y con un grupo de 20 pacientes con EP que no fué sometido a cirugía. Los resultados mostraron diferencias significativas en fluidez verbal y denominación entre los pacientes con lesiones en el tálamo izquierdo y los pacientes con EP sin operar. Similares resultados reportan Darley, Brown y Swenson (1975).

Samra y Cols. (1971) compararon evaluaciones pre y postoperatorias de 20 pacientes con EP sometidos a cirugía estereotáxica; 13 con lesión talámica unilateral y 7 bilateral. Los resultados muestran cambios en tres de los 13 pacientes con lesión unilateral, como deterioro en funciones perceptuales y cognitivas en general y cambios conductuales. Por otro lado, tres de los siete pacientes con lesión bilateral mostraron estados confusionales, desorientación, deterioro en funciones perceptuales y en el funcionamiento intelectual general.

Riklan y Diller (1961) compararon a un grupo de pacientes con EP con lesión en el tálamo y en el globo pálido. A 19 pacientes se les

sometió a cirugía en el lado izquierdo y a 35 pacientes en el lado derecho. La comparación se realizó a través de la prueba de Bender. Los resultados mostraron diferencias significativas en los aspectos de configuración en donde los pacientes con lesión derecha ejecutaron más pobremente que el otro grupo. No hubo diferencias al comparar la lesión en tálamo contra la lesión en globo pálido.

II.2 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.

En la EP se ha reportado por un lado, cambios morfológicos como pérdida neuronal en la zona compacta de la sustancia negra, locus coeruleus y ganglios autonómicos; y por otro lado, cambios bioquímicos como la virtual ausencia de dopamina en el neocórtex y sustancia negra (Perlow, 1987).

Esto sugiere que existe un decremento en la capacidad de producir dopamina en los tejidos afectados, y particularmente en la zona compacta de la sustancia negra, que es conducida al neocórtex a través de las terminales de las fibras nerviosas nigro-estriadas. Aparentemente, este es un sistema de retroalimentación retrógrado en el cual las fibras estriado-nigras constituyen el componente aferente y las fibras nigro-estriadas, involucradas en la transmisión y distribución de la dopamina, forman el segmento eferente. La evidencia neurofisiológica indica que la dopamina tiene un efecto inhibitorio sobre neuronas aisladas (Perlow, 1987), lo cual sugiere que hay una alteración en la inhibición del neocórtex, el cual actúa sobre las neuronas del globo pálido. En este sentido, la acinesia y el incremento del tono muscular observados en la EP pueden ser considerados como un fenómeno de liberación (desinhibición). Por esto

se hipotetiza que la EP resulta primariamente de una pérdida de dopamina en áreas discretas o localizadas de cerebro (Perlow, 1987). Dahlstrom y Fuxe en 1964 (en Roth y Bunney 1976) realizaron un mapeo de la vía nigroestriatal con la técnica de la fluorescencia y encontraron cuerpos celulares en la sustancia negra con terminales en el núcleo caudado. La figura 5 muestra ésta vía nigroestriada.

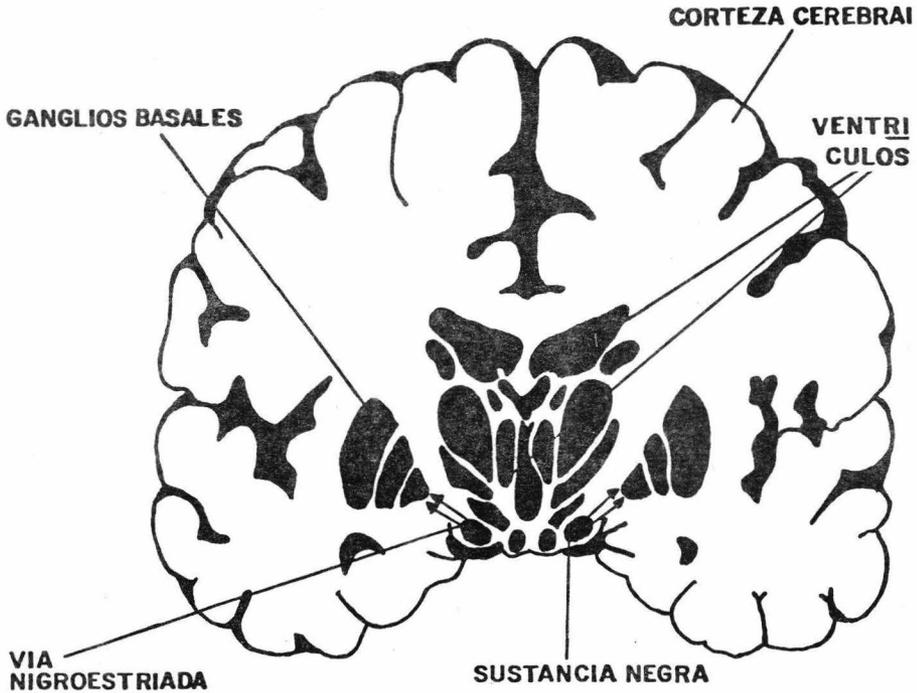
Este pareciera ser un sistema de alimentación retrógrado cerrado en el cual las fibras estrictonigras constituyen el componente aferente, y las fibras nigroestriadas involucradas en la transmisión y distribución de la dopamina forman el segmento eferente. El principal constituyente de salida del estriado es hacia el pálido; a su vez las fibras palidófugas transmiten impulsos a los núcleos talámicos que pueden modificar la actividad de las neuronas motoras corticales (Carpenter, 1984).

Las evidencias neurofisiológicas indican que la dopamina tiene un efecto inhibitorio sobre neuronas aisladas, lo cual sugiere que en el Parkinson hay un trastorno en la inhibición del neostriado, el cual actúa normalmente sobre las neuronas del pálido. En este sentido, la discinesia y el incremento del tono muscular observados en Parkinson puede ser considerado como un fenómeno de liberación (desinhibición).

Pero además se observa un decremento de acetilcolina (ACh) y su síntesis de enzimas en los núcleos basales de Meynert, que pudieran relacionarse con los síntomas de demencia, así como un decremento de dopamina y sus metabolitos en el núcleo caudado que se relaciona con acinesia y rigidez.

Aparentemente, la deficiencia de dopamina no es la única observada, la noradrenalina, ácido Gamma aminobutírico (GABA) y acetilcolina

FIGURA 5



SISTEMA DOPOMINERGICO NIGROESTRIATAL INTEGRADO POR CUERPOS CELULARES EN SUSTANCIA NEGRA Y POR TERMINALES EN EL NUCLEO CAUDADO (MODIFICADO DE CARPENTER, 1984).

(Ach) también se encuentran involucradas en diversos grados (Roth y Bunney, 1976). Por ejemplo, Barbeau (1976a) reporta que un metabolito de la Dopamina, el ácido homovanílico (HVA), se encuentra decrementado en proporción al grado de acinesia, aunque ésta tiende a decrementar con la edad. También se han encontrado bajos niveles de HVA en demencias preseniles y seniles sin signos de Parkinson (Gottfries y Cols., 1969) y en casos de epilepsia del lóbulo temporal (Van Woert, 1976). No obstante el cambio de dopamina a HVA es más rápido en pacientes con EP, por lo que se plantea que ésta está asociada a un defecto en la retención de dopamina en las células donde normalmente se acumula (Barbeau, 1976).

En 1961 se introdujo un nuevo tratamiento con L-dopa. Los medicamentos utilizados anteriormente decrementaban el temblor y la rigidez pero no la acinesia. Pero con la introducción de la L-dopa, estos tres síntomas decrementaban significativamente (Barbeau, 1969). La historia se inicia con la demostración de Vogt en 1954 (en Barbeau, 1976) de la distribución desigual de la noradrenalina en el cerebro de los mamíferos. Al mismo tiempo, del uso de la reserpina en el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas llevaron a la producción de un síndrome clínico extrapiramidal; se demostró que la reserpina depleta serotonina y catecolaminas. Una vez que fué identificada la dopamina en el cerebro y su distribución mapeada, se estableció la hipótesis de que la dopamina juega un papel en la etiología de los desórdenes extrapiramidales. La demostración de una deficiencia de dopamina en la orina y el cerebro fueron relacionados con los signos y síntomas de la EP (Barbeau, 1976).

Para incrementar la dopamina en el cerebro se dió el precursor tirosina o dopa (3-4-dihidroxifenilalanina) o bloqueando su vía

catabólica normal. La administración de un inhibidor de la monoaminoxidasa produjo mejoría en el temblor y la rigidez; con la L-dopa mejoraba la rigidez o la acinesia con un bajo efecto en el temblor (Barbeau, 1976).

Feldberg sugirió en 1945 (en Barbeau, 1976) que la atropina reducía el temblor y la rigidez a través de una acción antimuscarínica. Esto fué demostrado posteriormente confirmando el importante papel que tienen las neuronas colinérgicas en la regulación de la función extrapiramidal. La concentración y síntesis de Ach y acetilcolinesterasa (Achasa) son altas en el neostriado, el área más involucrada en la modulación de la actividad extrapiramidal (Barbeau, 1976).

Se ha observado una correlación entre el temblor y los niveles de Ach; por ejemplo, la oxotremorina (agente colinomimético directo) incrementa la concentración de Ach y produce temblor en animales; este efecto se revierte con antimuscarínicos como atropina o hemicolinium-3 y trietilcolina, que interfieren en la síntesis de Ach. También la inyección de otros colinomiméticos como la tremorina y el carbacol producen temblor en animales. Esto también se ha demostrado en humanos: a) la inyección de 1 mg. de fisostigmina intravenosa, agrava el temblor y la rigidez en pacientes con EP, pero no en sujetos normales; b) la inyección de Ach en globo pálido en pacientes, incrementa el temblor, mientras que las drogas anticolinérgicas decremantan el temblor (Barbeau, 1976a).

Sin embargo, los mayores cambios químicos y patológicos son la degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriatal y un decremento en la concentración de dopamina estriatal.

En el Parkinson inducido por drogas como la reserpina y la metil-p-tirosina, se produce una deficiencia de dopamina en el neostriado, mientras que las fenociatinas y las butirofenonas bloquean a los receptores a dopamina. Esto sugiere que las anomalías en el sistema colinérgico están relacionadas a la deficiencia de dopamina.

La Ach puede actuar como un neurotransmisor excitatorio en el neostriado y estimular a las neuronas que se proyectan al globo pálido. Su excesiva estimulación debido a la pérdida de la inhibición de la dopamina en el neostriado puede producir temblor y rigidez en la EP.

Los efectos de la estimulación del globo pálido sobre la actividad motora está mediada por las proyecciones de éste al núcleo ventral lateral del tálamo, el cual a su vez, proyecta a la corteza motora y sus vías descendentes a la médula espinal. Esta hipótesis es compatible con la observación de que la destrucción del globo pálido, núcleo ventrolateral del tálamo o corteza motora, abole el temblor en la EP y la rigidez disminuye también sensiblemente.

Por ello resulta efectiva la terapia con drogas antimuscarínicas en los casos de Parkinson inducido por drogas. Sin embargo, tienen efectos como confusión y alucinaciones.

El tratamiento farmacológico con L-dopa, precursor de la dopamina, logra penetrar la barrera hematoencefálica y se metaboliza en dopamina, la cual puede restablecer la influencia inhibitoria sobre las neuronas colinérgicas intraestriatales.

Barbeau (1976) ha reportado los resultados obtenidos con un gran número de pacientes con EP tratados con L-Dopa, observando mejoría en la sintomatología en el 90% de los casos. Sin embargo, también se presentan efectos secundarios tales como náusea, vómito, hipotensión y

movimientos involuntarios. Correlativamente, los efectos benéficos son máximos en un corto plazo, decrecentando su efectividad con el tiempo. Aparentemente, es muy importante el momento en que se inicia el tratamiento con L-Dopa, con respecto a la instalación de la EP (Markham y Diamond, 1981, 1986a y 1986b).

Sin embargo, la terapia con L-dopa a pesar de que disminuye los signos motores, provoca una diversidad de efectos secundarios tales como movimientos involuntarios, fluctuaciones entre periodos "ON" (respuesta máxima al medicamento) y periodos "OFF" (respuesta mínima al medicamento), y efectos sobre aspectos autonómicos, además de que no tiene efecto sobre la progresión de la degeneración neuronal de la sustancia negra (Kurlan, 1988).

En los pacientes con EP tratados con L-dopa, se observa una mejoría significativa de los signos motores en las etapas iniciales del tratamiento, pero estos efectos van disminuyendo gradualmente con el paso de los años, además de requerir un aumento gradual de la dosis.

En este mismo sentido, Markham y Diamond (1981) compararon a tres grupos de pacientes con EP divididos de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad en el momento en que se inició la terapia con L-dopa. Así, el grupo con mayor duración de la enfermedad antes de iniciar la terapia, osciló entre 10 y 12 años, y el grupo con menor duración, recién iniciaba con la enfermedad. Haciendo un seguimiento del tratamiento durante seis años, encontraron que la duración de la enfermedad es un factor determinante. Al comparar la duración de la terapia en los diferentes tiempos de evolución de la enfermedad, se observaron puntajes similares en una escala funcional, y a medida que el tiempo de evolución se incrementaba, los puntajes eran mayores.

Los autores concluyen que la demora en el inicio de la terapia con L-dopa no proporciona beneficios en los años subsecuentes.

Sin embargo, Webster, Mortimer y Kuskowski (1986) haciendo un seguimiento de ocho pacientes con tratamiento con L-dopa, encuentran respuestas diferenciales a medida que el tratamiento avanza. En algunos pacientes, se observa una buena respuesta inicial, pero ya no se observan mejoras a largo plazo; mientras que en otro grupo de pacientes no se observa buena respuesta inicial pero sí una respuesta efectiva a largo plazo. Estas respuestas diferenciales aparentemente tendrían diferentes mecanismos.

Markham y Diamond (1986) realizaron un seguimiento de 19 pacientes con EP durante 12 años. Los pacientes iniciaron su terapia con L-dopa entre uno y tres años después de haberse instalado la enfermedad. Ellos fueron evaluados con la escala funcional de Hoehn y Yahr. Los resultados fueron comparados con otros resultados obtenidos con anterioridad: un grupo que inició entre los cuatro y seis años de instalada su enfermedad y un grupo que inició la terapia entre los siete y nueve años de haberse iniciado su sintomatología. Los resultados no muestran diferencias significativas cuando se comparó el tiempo de inicio de la terapia con L-dopa.

Los efectos a largo plazo de la L-dopa en pacientes con EP se ha relacionado con un deterioro gradual de los procesos cognoscitivos y en particular de la memoria (Halguin, Riklan y Misiak, 1977; Lesser y Cols., 1979; Markham y Dimond, 1981; y Mohr y Cols., 1987). Sin embargo, existe controversia respecto a tales efectos.

Lesser y Cols. (1979) compararon a dos grupos de pacientes con EP pareados por el tiempo de evolución de la enfermedad. Un grupo había sido tratado con L-dopa entre 0 y 3 años y el otro grupo había

recibido el medicamento durante 4 y 8 años. Los resultados revelaron que el grupo con mayor tiempo de tratamiento con L-dopa presentaba más alteraciones en la memoria que el otro grupo.

Halguin, Riklan y Misiak (1977) investigaron la memoria reciente en dos grupos de 20 pacientes con EP; un grupo hasta con 22 meses de terapia con L-dopa y un grupo con 40 meses o más de terapia, comparados con un grupo control integrado por 20 esposas de los mismos pacientes. Entre las pruebas utilizadas estaban las pruebas de memoria verbal, visual, motora y táctil. Los resultados mostraron diferencias significativas en todas las pruebas entre los dos grupos de pacientes con EP y el grupo control. Las comparaciones entre los dos grupos de pacientes con EP revelaron diferencias significativas en favor del grupo de pacientes con EP con 22 meses de terapia con L-dopa en: memoria verbal, tanto en recuperación inmediata como en demorada, en pares asociados, tanto en retención inmediata como demorada, en dígitos y en memoria visual a corto plazo. Los autores concluyen que el efecto benéfico de la L-dopa es limitado y que posteriormente se observa una regresión de esta sintomatología.

II.3 TRANSPLANTE CEREBRAL.

Los trabajos sobre transplante cerebral en vertebrados tienen una historia relativamente corta. Los primeros reportes sistemáticos datan de principios de siglo (Gash, 1984). El primer estudio que demostró convincentemente que el tejido injertado sobrevive en el animal transplantado fué realizado por Dunn en 1917; sus contribuciones principales fueron: la demostración de que el tejido cerebral inmaduro podía ser transplantado, y que manteniendo a este tejido en una rica

red vascular para su mielinización y organización en patrones citoarquitectónicos relativamente normales, se podrían lograr periodos funcionales aceptables (en Gash, 1984).

A partir de este trabajo, muchos otros aparecieron en la literatura; May en 1930, Le Gros Clark en 1940 y otros, permitieron establecer algunos de los criterios básicos en el transplante de tejido cerebral fetal y neonatal (Gash, 1984). Solo en las últimas dos décadas, estos trabajos se han incrementado notablemente, implementando nuevas técnicas que han permitido grandes avances. Como ejemplo podemos mencionar a las técnicas bioquímicas, histoquímicas y a la autorradiografía y la fluorescencia para la identificación de neuronas adrenérgicas implantadas (Olson y Malmforms, 1970; y Das y Altman, 1971). Asimismo, la microscopía electrónica ha permitido verificar el crecimiento y la organización del tejido embrionario implantado. Por ejemplo, Lund y Hauschka (1976) reportan gran cantidad de axones entre el tejido implantado y el tejido huésped, que interactúan de una manera funcional adecuada.

La técnica del transplante de tejido fetal consiste de manera general, en la producción de lesiones en la vía nigroestriatal con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) y posteriormente se coloca el transplante de sustancia negra fetal en el lugar lesionado (Bjorklund y Cols., 1980; y Dunnett y Bjorklund, 1987). La observación de cortes de los cerebros de los animales injertados revela no solo numerosas células dopaminérgicas en el lugar del injerto, sino que además, estas células han dado origen a una nueva y densa inervación que se dirige hacia las zonas con las que normalmente mantenían contacto antes de realizarse la lesión, es decir que establecen comunicación con las mismas

neuronas dopaminérgicas (Dunnett y Bjorklund, 1987).

Perlow y Cols. (1979) destruyeron la sustancia negra inyectando 6-OHDA, dando como consecuencia un inadecuado control motor en los animales, con rotaciones contralaterales al lado de la lesión; el tejido de sustancia negra fetal transplantado en estos animales, revirtió dichos efectos y su recuperación estuvo asociada con el crecimiento de neuronas y fibras implantadas en el núcleo caudado.

Esto quiere decir que es muy factible sustituir a una población neuronal específica, que previamente ha sido dañada, con un injerto de células similares o del mismo tipo, como las utilizadas de tejido embrionario. Ello garantiza la supervivencia del trasplante, su crecimiento y la reinervación a regiones específicas que permitirán restablecer las conexiones perdidas.

Actualmente se considera que existen bases sólidas para afirmar que, particularmente las neuronas dopaminérgicas implantadas, pueden transmitir información al cerebro huésped a través de sus conexiones eferentes (Bjorklund y Stenevi, 1984).

Por otro lado, efectos similares se han observado cuando el tejido transplantado consiste de células de la médula suprarrenal en animales denervados con 6-OHDA (Freed y Cols., 1981), por lo que se concluye que las células cromafines de la suprarrenal de sujetos adultos pueden sustituir al tejido fetal para transplantarlo en animales lesionados (Olson y Cols., 1986).

En general, los efectos observados en muchos estudios, se explican, probablemente, sobre la base de una liberación difusa de aminas o péptidos activos en el tejido huésped, y/o por la reinervación observada en los casos del sistema dopaminérgico (Perlow y Cols., 1979; Freed y Cols., 1980 y 1981; Gash, Sladek y Sladek, 1980; y Fray

y Cols., 1983).

El inicio de los trasplantes de médula suprarrenal en pacientes con EP se fundamenta en extensos estudios experimentales de trasplante con animales.

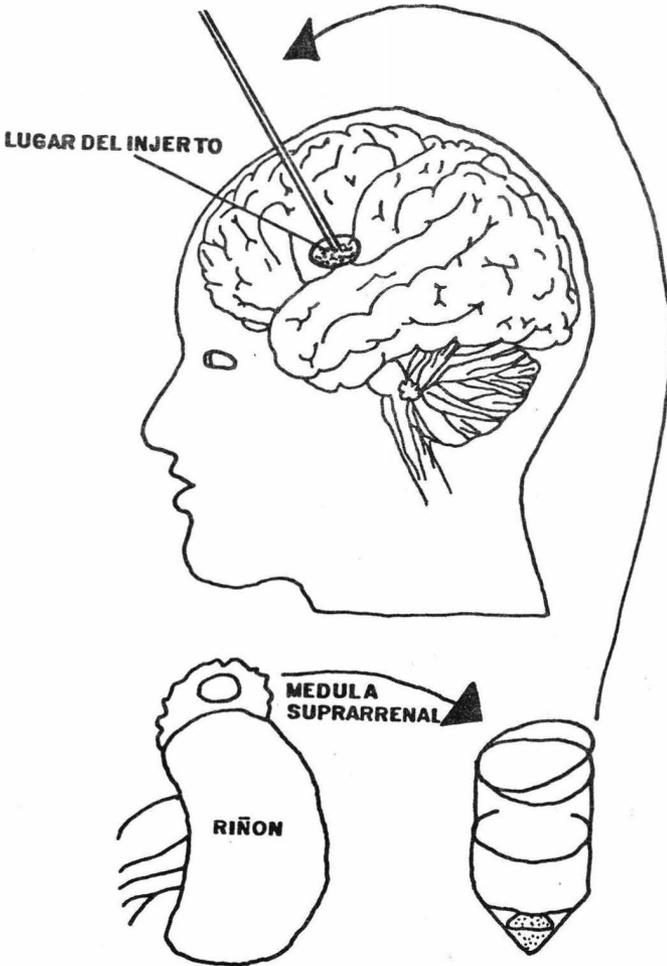
Solo recientemente se han realizado los primeros trasplantes cerebrales en pacientes con EP. En general, la técnica consiste en la disección de células de la médula suprarrenal del propio paciente y colocarlas en un recipiente en forma de espiral e introducir el tejido, por la técnica esterotáxica, directamente al núcleo caudado o al putamen, según las descripciones iniciales (Backlund y Cols., 1985; y Olson y Cols., 1986). La figura 6 muestra esta técnica.

Backlund y Cols. (1985) reportaron los casos de dos pacientes con EP a los cuales les disecaron células de su médula suprarrenal y se las colocaron en el núcleo caudado. Al paciente masculino de 55 años de edad y con 8 años de evolución, se le realizó el trasplante en un solo lugar, mientras que al paciente femenino de 46 años y con 5 años de evolución, se le colocó el trasplante en dos lugares diferentes de la cabeza del núcleo caudado.

Los resultados, si bien no son halagadores, indicaron que en el primer caso, en comparación con el deterioro gradual observado durante el último año antes de la cirugía, hubo una ligera mejoría con una estabilidad hasta los dos años, mientras que para el segundo caso, se observó un periodo de paranoia a las dos semanas de operado, lo que se interpreta como un efecto de liberación de catecolaminas por parte del trasplante.

Olson y Cols. (1986) reportaron otros dos casos de pacientes con EP a los cuales les colocaron el tejido de médula suprarrenal en el

FIGURA 6



TRANSPLANTE DE MEDULA SUPRARRENAL DE ACUERDO A LA TECNICA
UTILIZADA POR LOS INVESTIGADORES SUECOS.
(SEGUN BACKLUND Y COLS, 1985).

putamen. Aparentemente, la elección de esta estructura para el injerto se debió a que en sujetos normales, el putamen tiene mayor concentración de dopamina que el núcleo caudado y éste está más depletado de dopamina que el núcleo caudado en pacientes con EP. Los resultados mostraron, hasta los dos meses postoperatorios, una mejoría en ejecución motora y un decremento bilateral de la rigidez, pero con mayor efecto contralateral al lado donde se realizó el trasplante.

En México también se han iniciado los trasplantes de médula suprarrenal para el tratamiento de la EP. Madrazo y Cols. (1987) reportaron dos casos de pacientes con EP que fueron sometidos a esta cirugía. No obstante, los autores realizaron tres modificaciones básicas a la técnica de los investigadores suecos. La primera consiste en no encapsular el tejido a transplantar, la segunda en colocar el trasplante en la cabeza del núcleo caudado, pero no dentro del tejido, sino en el borde de dicha estructura para que sea "bañado" parcialmente por el líquido cefalorraquídeo del ventrículo lateral y la tercera consiste en colocar el trasplante por vía visual directa con ayuda del microscopio a través de una craneotomía e ingresando por la región frontal (F2).

Los resultados después de una año de haberse realizado la cirugía, mostraron en ambos casos una mejoría bilateral notable en todos los signos motores, pero aparentemente, los cambios más notables se dieron sobre la rigidez y la acinesia.

Además del gran interés que representa la investigación de las características cognoscitivas que presentan los pacientes con EP, es importante determinar los efectos del trasplante autólogo, no solo sobre la sintomatología de la EP, sino también sobre los procesos cognoscitivos.

CAPITULO III

CARACTERISTICAS NEUROPSICOLOGICAS DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.

III.1 DEMENCIA CORTICAL VERSUS DEMENCIA SUBCORTICAL.

Cuando J. Parkinson realizó la descripción inicial de esta enfermedad no incluyó alteraciones intelectuales. Aparentemente, Charcot fué uno de los primeros en observar una disminución del intelecto en pacientes con EP severa y posteriormente se incrementó el número de reportes en los que se describían desde alteraciones específicas hasta cuadros complejos que han sido descritos como síndromes demenciales (Diller y Riklan, 1956; Pollock y Hornabrook, 1966; Hoehn y Yahr, 1967; y Celesia y Wannamaker, 1972).

Se puede decir que a partir del primer estudio patomorfológico realizado por Tetriakov en 1920 (en Bein, Golubev y Verzin, 1981) se inicia una serie de reportes tendientes a dilucidar las diferencias anatomopatológicas entre los pacientes con EP demenciados y los pacientes con EP no demenciados. Los resultados son controvertidos y tal vez un factor que esté determinando esta controversia sea el hecho de que se está tratando de establecer una relación directa entre estructura y función. Pero conviene preguntar si la demencia está relacionada al proceso mismo de la enfermedad; o si la terapia farmacológica lleva al proceso demencial; o más aún, con la introducción de la L-dopa que llevó a los pacientes a tener mayores expectativas de vida alargando el proceso patológico y que por esto en la actualidad se manifieste una mayor prevalencia de demencia. Por

ejemplo, Mindham (1970) encontró que la demencia del tipo senil se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con EP en comparación con la población control.

La aparición de la demencia en pacientes con EP se ha tratado de vincular a lesiones corticales del tipo que se observa en la demencia de Alzheimer y por otro lado con lesiones básicamente subcorticales que corresponderían al cuadro descrito como demencia subcortical.

De hecho, la clasificación de las demencias en corticales y subcorticales es muy controvertida por las siguientes razones:

1) Las diferencias neuropsicológicas entre las dos demencias no siempre son muy claras.

2) Los cambios morfológicos pueden incluir estructuras corticales y subcorticales en ambos casos.

3) Las demencias subcorticales pueden presentar compromiso cortical progresivo, mientras que las demencias corticales pueden presentar compromiso subcortical.

Más específicamente, Albert, Feldman y Willys (1974) delimitaron los criterios de la demencia subcortical con cuatro características básicas: deterioro de la memoria, decremento de la habilidad para el manejo de conocimiento adquirido como abstracción y cálculo, cambios en la personalidad como apatía e inercia y episodios de irritabilidad y lentificación de los procesos del pensamiento. No se observa afasia, apraxia o agnosia. Este cuadro se presenta ante la ausencia de daño cortical y con cambios patológicos en cerebro medio rostral, núcleo rojo, tálamo o ganglios basales.

Como se puede observar en la tabla 2, en las demencias subcorticales se presentan alteraciones que comprometen fundamentalmente al sistema motor asociadas con una disminución del

TABLA 2. Características diferenciales de la demencia cortical y la demencia subcortical (Modificada de Benson 1984)

	DEMENCIA CORTICAL	DEMENCIA SUBCORTICAL
ACTIVIDAD	Activo, cara de "vivo"	Lento, cara de "máscara"
POSTURA	Normal. Erecto	Inclinada, Encorvada
EQUILIBRIO	Normal	Lento, inestable, de base amplia
MARCHA	Normal	Inestable, pasos cortos
TONO	Normal	Incrementado
MOVIMIENTOS	Normal	Tembor, coreas, distonía
HABLA	Normal	Hipofonía, disartría
LENGUAJE	Afásica	Normal
MEMORIA	Annesia	Dificultad para evocación
VISOESPACIAL	Apraxia construccional	Torpeza motora
COGNICION	Apalidamiento afecto juicio y abstracción	Letificación
APECTIVO-EMOCIONAL	Desinhibido Indiferente	Apático

volumen de la voz (hipofonía) y una pobre articulación (disartria), un decremento en la memoria, aunque con buena capacidad de aprendizaje. Mientras que en las demencias corticales se observan alteraciones neuropsicológicas focales como afasia, apraxia agnosia y amnesia, con un deterioro intelectual general y severos cambios en la personalidad.

En cuanto a la demencia cortical del tipo Alzheimer, ésta es una alteración degenerativa y progresiva que inicia en una primera fase involucrando regiones parieto-temporales y eventualmente puede involucrar zonas frontales y afectar seriamente al hipocampo. Los datos histológicos revelan: a) placas seniles que consisten de material "soldado" en forma de "bolas" de proteínas dispersas; b) pérdida de neuronas corticales; y c) degeneración granulovacuolar del núcleo hipocampal (Benson, 1984).

En una primera etapa se observan pausas en el lenguaje discursivo, anomias y un decremento en la producción de listas de palabras, pudiendo afectar memoria y tareas visoespaciales. En una segunda fase se observa un mayor deterioro de estos procesos, afectando además, la posibilidad de realizar cálculo, la capacidad de abstracción y puede aparecer agnosia y apraxia. En la fase final, la conducta verbal se caracteriza por ecolalia o mutismo, se observa amnesia severa y un deterioro en la función sensoriomotora y refleja. El análisis neuroquímico revela una pérdida de neuronas presinápticas colinérgicas en la zona frontal, parietal e hipocampo (Cummings, 1985).

Estos cambios aparentemente, son secundarios a una profunda pérdida de neuronas en los núcleos basales de Meynert (Whitehouse, 1986) que es una estructura colinérgica situada en la sustancia innominada por abajo del núcleo lentiforme y que proyecta difusamente a todas las

estructuras corticales. Esto hace suponer que esta degeneración puede explicar la pérdida selectiva de neuronas colinérgicas presinápticas en la demencia cortical tipo Alzheimer.

Pero si esto es cierto, entonces la demencia tipo Alzheimer será de origen subcortical y más aún, si los núcleos basales de Meynert proyectan a toda la corteza, ¿por qué se afectan solamente las regiones frontales y parietales?.

Si bien es cierto que en la demencia tipo Alzheimer existe compromiso subcortical, aparentemente el criterio que se utiliza es clínico, argumentando que las alteraciones neuropsicológicas observadas en esta demencia, como afasia, apraxia, agnosia y amnesia, son funciones corticales y que además en las demencias de tipo subcortical no se producen cuadros con estas alteraciones específicas (Cummings y Benson, 1984).

En la demencia subcortical podemos encontrar una variedad de cuadros. Pero debemos considerar que este concepto no es del todo convincente debido a que si bien las estructuras subcorticales participan en funciones que tradicionalmente se circunscriben a la corteza cerebral, estas desempeñan un papel menos importante en los procesos cognoscitivos que las estructuras corticales y se supeditan a ellas (Bejtereva, 1984).

Esto nos lleva a plantear que las alteraciones cognoscitivas, sean estas específicas o generalizadas como en los casos de demencia, son el resultado del compromiso cortical ya sea por afectación primaria de corteza y/o simultánea con el compromiso subcortical, o por afectación secundaria a la degeneración subcortical. Pero en todos estos casos las alteraciones neuropsicológicas observadas implicarían un compromiso cortical.

Entre las enfermedades en las que se han descrito alteraciones cognoscitivas asociadas a alteraciones subcorticales están:

a) Parálisis supranuclear progresiva, que se produce por lesiones en los núcleos mesencefálicos y el putamen (Benson, 1984). Clínicamente se observa descuido, lentificación en la realización de operaciones matemáticas y en la abstracción, alteraciones en el humor y conducta como depresión y apatía, así como decremento en la fluidez verbal sin presencia de afasia (Cummings y Benson, 1984; y Wisniewski, 1985).

b) La corea de Huntington, que resulta de lesiones en el núcleo caudado. Clínicamente se observa deterioro en la memoria, en aspectos visoespaciales y deterioro cognitivo medio, así como en tareas que involucran la elaboración de estrategias, planeación visoespacial y procesamiento mental rápido (Caine y Fisher, 1985).

c) La enfermedad de Wilson, resulta de lesiones en el núcleo lenticular y clínicamente se observan dificultades para mantener la atención, disartria, alteración en el nivel de conciencia, apatía e indiferencia (Knoefel y Albert, 1985).

d) Enfermedad de Parkinson, que resulta de lesiones en la sustancia negra y clínicamente se observan alteraciones en la memoria (Pirozzolo, Hansch y Mortimer, 1982), lenguaje (Matison y Cols., 1982), percepción visual (Villardita y Cols., 1982), tareas visoespaciales (Mortimer y Cols., 1982) y programación conductual bajo condiciones novedosas (Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986), así como cuadros demenciales (Lieberman y Cols., 1979; Boller y Cols., 1980; Gaspar y Gray 1984; y Elizan y Cols., 1986).

De acuerdo a criterios establecidos, el DSM-III (1980) define a la

demencia como el deterioro de la memoria con incompetencia social. No obstante, esta clasificación es insensible a los estadios tempranos de la enfermedad, es decir, al cuadro que se presenta antes de la instalación global del deterioro cognitivo.

En la EP se ha reportado un grado de incidencia de demencia que varía entre el 20 y el 93%. En la tabla 3 se representa esta variabilidad de acuerdo a Benson (1984).

Las bases patológicas del deterioro intelectual en la EP es controvertido. Muchos autores sugieren que en algunos pacientes con EP con demencia, se encuentran lesiones corticales típicas de la demencia del tipo Alzheimer (Hakim y Mathieson, 1979; Boller y Cols., 1980; Gaspar y Gray, 1984; y Dubois y Cols., 1985).

Por ejemplo, Hakim y Mathieson (1979) compararon los hallazgos neuropatológicos de 34 cerebros de pacientes con EP con otros tantos cerebros de pacientes que fallecieron por infarto o trauma, pareados por edad y sexo. Analizando retrospectivamente los datos referentes a su nivel mental, encontraron que el 56% de los pacientes con EP tenía algún grado de demencia que oscilaba desde fallas en la memoria, desorientación y confusión media, hasta una demencia aguda. Dichos cambios se reportaron entre los dos meses y los cinco años antes de su muerte, pero solo en dos de los casos se realizó una evaluación psicológica o psiquiátrica formal; en los sujetos controles la demencia estuvo presente en el 6% de los casos.

En general, en estos pacientes se observaron placas seniles y cambios granulovacuulares en neuronas del hipocampo, pérdida celular cortical y nudos neurofibrilares, que fueron estadísticamente significativos con respecto al grupo control. Solo uno de los pacientes con EP no presentó cambios histológicos que pudieran sugerir

TABLA 3. Grado de incidencia de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson según Benson (1984)

AUTOR	INCIDENCIA DE DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
POLLOD Y HORNABROOK	20 %
MARTILLA Y RINNE	29 %
LIEBERMAN Y COLS.	32 %
MINDHAM	33 %
SWEET Y COLS.	33 %
CELESIA Y WANNAMAKER	40 %
MARTIN Y COLS.	81 %
PIROZZOLO Y COLS.	93 %

patología del tipo Alzheimer. Los autores concluyen que la alta incidencia de demencia en los pacientes con EP se puede explicar por la presencia de lesiones del tipo Alzheimer.

Boller y Cols. (1980) analizaron los datos de 36 pacientes con EP, 16 con evidencia de demencia (9 severa y 7 media) y 13 sin demencia. Todos los pacientes con demencia severa y 3 con demencia media presentaron cambios patológicos como placas seniles y nudos neurofibrilares del tipo Alzheimer. Los autores aceptan que los pacientes con demencia severa correlacionan con el cuadro de demencia subcortical, pero no así los pacientes con demencia media; consideran que éstos, podrían estar más de acuerdo con el concepto de "edad fisiológica cerebral". Los autores concluyen que puede haber dos tipos de EP: una con presencia de demencia severa, patológicamente caracterizada por la presencia de patología córtico-subcortical consistente con lo observado en la demencia tipo Alzheimer y otra sin presencia de demencia en donde solamente se observan cambios patológicos subcorticales.

Otros autores, plantean que muchos pacientes con EP con demencia no presentan cambios patológicos del tipo de demencia Alzheimer (Heilig y Cols., 1985; Fujimura y Umbach, 1987; Ball, 1984; y Chui y Cols., 1986).

En este sentido, Heilig y Cols. (1985) describen 5 casos de pacientes con EP demenciados con alteraciones mínimas en la corteza o el hipocampo y con severa patología en la sustancia negra y el locus coeruleus. El análisis neuropatológico incluyó a regiones frontales, parietales, temporales, occipitales, hipocampo, ganglios basales, cerebro medio, puente y médula espinal. Los resultados no muestran

cambios patológicos para sospechar una patología del tipo Alzheimer, por lo que los autores atribuyen la demencia a la patología subcortical.

Fujimura y Umbach (1987) analizaron regiones prefrontales, temporoparietales, hipocampo, giro hipocampal, núcleos basales de Meynert, sustancia negra, locus cerulius, puente y bulbo raquídeo de 14 pacientes con EP, 7 de los cuales tenían demencia y 7 sin demencia.

Los resultados no mostraron diferencias en los cambios corticales para sospechar patología del tipo Alzheimer. No obstante, se observó mayor pérdida neuronal en los núcleos basales de Meynert en el grupo con demencia, que presentó más cuerpos de Lewy en la sustancia reticular mesencefálica, incluyendo al núcleo rafé, al núcleo magnocelular del puente y al bulbo raquídeo.

Debemos considerar además, que muchos estudios en donde se correlaciona el grado de deterioro intelectual y las regiones corticales y subcorticales dañadas, se reporta entre un 10 y 80% de pacientes que no presentan ningún tipo de deterioro intelectual (Benson, 1984; Ball, 1984; Fujimura y Umbach, 1987; Heilig y Cols., 1985; Dubois y Cols., 1985; Huber, Shuttleworth y Paulson, 1986; y Mortimer y Cols., 1982).

Por ejemplo, Hornykiewicz y Kirsh (1984) clasifican a los pacientes en tres grupos con base en el estado intelectual:

- 1) Pacientes sin ninguna sintomatología.
- 2) Pacientes con marcadas alteraciones cognoscitivas con evidencia de cambios morfológicos cerebrales del tipo Alzheimer.
- 3) Pacientes demenciados sin evidencia de cambios patológico cerebrales del tipo Alzheimer.

Es interesante observar que otros estudios plantean que existe

aparentemente, un continuo en el deterioro cognoscitivo (Boller y Cols., 1980) y que no obstante, hasta la fecha, no se han podido dilucidar cuáles son los factores que determinan estos niveles diferenciales de deterioro cognitivo. Si bien existen estudios que reportan cambios morfológicos en estructuras superiores, no es posible establecer una correlación directa entre estructura y función, ya que existe una multiplicidad de factores que intervienen y que están en estrecha relación con la presencia o ausencia de deterioro cognitivo y con la severidad del cuadro observado. Todo esto considerando que en los estudios de correlaciones anatomo-patológicas y el estado de los procesos cognoscitivos, se realizan bajo un control estricto. Sin embargo, esto no ocurre. En la mayoría de estos estudios, no se ha hecho un seguimiento de la dinámica del cuadro de la enfermedad, de sus diferentes estadios de evolución en estrecha relación con las variables edad, sexo, características premórbidas de personalidad, educativas y ocupacionales, etc.

Todos los estudios han considerado el estado de afectación de los procesos cognitivos de manera retrospectiva, sin tener un control sobre los instrumentos de evaluación de las funciones cerebrales superiores y mucho menos el tiempo en que se realizaron dichas evaluaciones.

Por todo esto es que las bases patológicas del deterioro intelectual en la EP es controvertida; aunado a esto, se suma la inconsistencia de utilización de términos para caracterizar los cuadros observados.

Sin embargo, la pérdida celular severa en estructuras subcorticales no siempre se asocia con cuadros de alteraciones cognoscitivas. Por

ejemplo Heilig y Cols. (1985) en un estudio neuropatológico de 5 pacientes observaron que la pérdida celular en locus ceruleus es consistente con la hipótesis de que la alteración primaria en el sistema noradrenérgico lleva a la demencia. El número de cuerpos de Lewy y el grado de pérdida celular fué mayor al encontrado en el grupo control con EP, pero los datos no son suficientes para asegurar que los cambios morfológicos en las estructuras subcorticales produzcan por si solos la demencia.

En el estudio de Boller y Cols. (1980) sobre los datos clinico-patológicos, se concluye que las alteraciones cognoscitivas observadas en pacientes con EP se correlaciona con el cuadro de demencia subcortical. Plantean además dos posibles cuadros de Parkinson:

- 1) Con demencia severa, patológicamente caracterizada por la presencia de cambios subcorticales y corticales consistentes con la demencia tipo Alzheimer;

- 2) pacientes sin demencia pero con cambios patológicos subcorticales y sin cambios morfológicos corticales.

Por otro lado, las alteraciones específicas en pacientes con EP incluyen memoria, lenguaje, percepción visual, procesamiento visoespacial y elaboración de estrategias para la solución de problemas.

Diversos investigadores han reportado alteraciones en la memoria en la EP (Reitan y Boll, 1971; Horn, 1974; Melvor, 1977; Mortimer y Cols., 1982; y Huber, Shuttleworth y Paulson, 1986). No obstante hay controversia al respecto. El problema, al parecer es determinar que procesos bioquímicos y/o fisiológicos subyacen a tales alteraciones en la memoria y cómo se relacionan estas con afecciones similares observadas en la demencia cortical o subcortical.

En relación a la memoria Freedman y Cols. (1984) comparando a un grupo control no encontró diferencias significativas en la prueba de "caras famosas" cuando se tomó en cuenta a los pacientes con EP sin demencia, pero al considerar a los pacientes con demencia, se observó un deterioro significativo, similar al observado en los pacientes con demencia tipo Alzheimer.

Por su parte Melvor (1977) comparó a un grupo de 28 pacientes con EP con un grupo de pacientes con artritis reumática, con un grupo de ancianos, y con un grupo de sujetos normales a través de la Escala de Memoria Weschler. Los resultados mostraron un nivel de ejecución mas bajo en el grupo con EP concluyendo que la alteración se encuentra no en la recepción de la información, sino en la consolidación de la misma.

Huber, Shuttleworth y Paulson (1986) utilizando la subprueba de dígitos y de pares asociados (E. M. W.), así como la prueba de Albert en 31 pacientes con EP (20 demenciados y 11 sin demencia), y en 18 sujetos normales no encontraron diferencias significativas en la memoria inmediata, pero la memoria a corto plazo se vió decrementada en todos los pacientes con EP, mientras que la memoria remota se vió afectada en diferentes grados en los pacientes con EP demenciados.

Taylor, Saint-Cyr y Lang (1986) en un estudio con 40 pacientes con EP, comparados con 40 sujetos normales, encontraron diferencias significativas en memoria lógica (Escala de Memoria Weschler) en la reproducción inmediata, pero no en la evocación diferida.

No obstante, en la memoria visual aparentemente no se han reportado alteraciones. Flowers, Pearce y Pearce (1984) en un estudio con 54 pacientes con EP, con un tiempo de evolución que osciló entre 1 y 33

años y con 48 sujetos controles, no encontraron diferencias significativas entre los grupos en pruebas de reconocimiento visual tanto inmediato como demorado. No obstante en la ejecución demorada los pacientes con EP obtuvieron una calificación un poco más baja que los controles.

Algunos investigadores afirman que posiblemente la función más deteriorada en pacientes con EP se refieren a los procesos visoespaciales y que en ocasiones es la única función afectada (Teuber y Proctor, 1964; Mortimer y Cols., 1982; Bentin, Silverberg y Gordon, 1981; y Hovestadt, Jong y Meerwaldt, 1987).

Bentin, Silverberg y Gordon (1981) observaron en 32 pacientes con EP fallas en la función del hemisferio derecho caracterizadas por dificultades en orientación y dirección, reconocimiento de caras y de patrones visuales y dibujos o escenas temáticas. Estas deficiencias ya habían sido notadas anteriormente por Teuber y Proctor (1964) tanto en monos con lesiones en el putamen, como en el hombre con lesiones frontales. Estos autores concluyen que la alteración básica se debe a la dificultad en la orientación espacial y visopostural que dependen de las conexiones entre los ganglios basales y la corteza frontal.

Huber, Shuttleworth Paulson (1986) observaron diferencias significativas entre 31 pacientes con EP y un grupo control en los aspectos visoespaciales medidos a través de la Prueba de Matrices Progresivas de Raven.

Taylor, Saint-Cyr y Lang (1986) compararon 40 pacientes con EP con 10 sujetos normales utilizando las pruebas de figuras superpuestas, razonamiento numérico en relaciones espaciales, discriminación figura-fondo, rotación mental y orientación izquierda-derecha. Los resultados no muestran diferencias significativas entre

ambos grupos; pero al comparar el tiempo de ejecución se observaron diferencias significativas en todas las pruebas, excepto para orientación izquierda-derecha. Más aún, al comparar a los hombres y las mujeres del grupo de pacientes con EP, se observó que los hombres ejecutaron las tareas en menor tiempo que las mujeres en razonamiento numérico, relaciones espaciales, discriminación figura-fondo y orientación izquierda-derecha; mientras que las mujeres ejecutaron en menor tiempo que los hombres en rotación mental. Todas estas diferencias fueron significativas.

Hovestadt, Jong y Meerwaldt (1987) estudiaron a un total de 44 pacientes con EP utilizando la prueba de orientación de figuras, la prueba de orientación de líneas, reconocimiento de caras y la escala Weschler de inteligencia. Los resultados muestran que 43 pacientes presentan fallas en la prueba de orientación de figuras, 7 pacientes fallan en la orientación de líneas, y 17 pacientes fallan en el reconocimiento de caras. Estos resultados no se correlacionaron con la edad o la severidad del deterioro motor.

Otras de las alteraciones que se han reportado en pacientes con EP, son las relacionadas con la función de los lóbulos frontales y la elaboración de estrategias para la solución de problemas (Sharpe, Cermak y Sax, 1983; Benecke y Cols., 1986; Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986; Freedman y Oscar-Berman, 1986; Goldenberg y Cols., 1986; Cools y Cols., 1984; y Figini y Bronstein, 1984).

Taylor, Saint-Cyr y Lang (1986) utilizando el Wisconsin Card Sorting Test (W.C.S.T.), la prueba de fluidez verbal, la prueba de fluidez no verbal, el Trail Making Test y la prueba de reconocimiento demorado en 40 pacientes con EP y 40 normales, encontraron

diferencias significativas entre los grupos en el número de categorías obtenidas en el W.C.S.T., caracterizándose la ejecución de los pacientes con EP por un predominio de respuestas perseverativas, así como por un mayor número de errores para llegar a la primera categoría, que implica una menor habilidad para elaborar un plan de acción ante una tarea.

Freedman y Oscar-Berman (1986) compararon 28 pacientes con EP, (15 con demencia y 13 sin demencia) con 14 pacientes con demencia tipo Alzheimer y 22 sujetos normales y encontraron diferencias significativas en una tarea de respuesta demorada, en el grupo con EP con demencia y el grupo con demencia tipo Alzheimer con respecto a los otros dos grupos.

Goldenberg y Cols. (1986) compararon a 42 pacientes con EP, con 38 pacientes con daño neurológico periférico utilizando la escala de inteligencia de Weschler y otros procedimientos y encontraron diferencias significativas en movimientos secuenciales y en la prueba de apraxia. Estas dificultades no estaban en relación con la severidad del cuadro motor, pero se correlacionaron con los resultados obtenidos en las tareas visoperceptuales y visoespaciales.

Figini y Bronstein (1984) estudiaron a 44 pacientes con EP y a 15 sujetos normales como controles a través de los procedimientos desarrollados por Luria (1977), sensibles para daño frontal. Los resultados muestran diferencias significativas entre los dos grupos; en las ejecuciones de los pacientes con EP se observó una ruptura de la melodía cinética, en donde cada eslabón de los movimientos lo realizaban en forma fragmentaria; también observaron tendencia a la ecopraxia y perseveraciones, así como un decremento o inconsistencia en la elaboración del plan interno de acción.

En general, en los estudios neuropsicológicos en pacientes con EP no se reportan alteraciones del lenguaje, tales como los aspectos lógico-verbales y los lógico-gramaticales complejos. Aparentemente, como se ha indicado arriba, hay una dificultad para realizar el análisis de la situación problema, de la estrategia y de la táctica para su solución y de la verificación de los resultados. La enfermedad involucra básicamente el componente motor tanto en sus aspectos articulatorios, la velocidad y el aspecto entonacional, como el volumen y la altura de la voz. No se observan alteraciones en los diferentes niveles integrativos del sistema del lenguaje, por lo que las alteraciones motoras, incluyendo la reducción y la lentificación están vinculadas al sistema de realización motora a nivel subcortical.

III.5 CARACTERISTICAS PREMORBIDAS DE LA PERSONALIDAD.

Algunos investigadores se han preocupado acerca de la personalidad premórbida que presentaban los pacientes con EP. Por ejemplo, Warburton (1967) sugiere que antes de que la enfermedad se instale ya se ha formado un síndrome depresivo con tendencias neuróticas. No obstante, las descripciones realizadas varían desde el proponer que existe un tipo único de personalidad en los pacientes con EP (Booth, 1948), hasta la imposibilidad para describir por lo menos algunas alteraciones precisas que identificaran entre sí a los pacientes con EP (Smythies, 1967).

Entre estos extremos, encontramos una variedad de características entre las que destacan ciertos rasgos psicasténicos, con tendencia a ser conservador, con gran sentido de responsabilidad y conformistas (Lit, 1968). Además, muestran una tendencia a la inhibición que los

lleva a no poder realizarse objetivamente en la vida cotidiana (Bein, Golubev y Verzin, 1981).

También se ha encontrado que en muchos pacientes la instalación de la exacerbación de la enfermedad se ha visto antecedida por un trauma psíquico que incide sobre su estabilidad emotiva (Prichard, Schwab y Tilman, 1951; y Bein, Golubev y Verzin, 1981). Sin embargo, no se puede llegar a la conclusión de que existe algún tipo específico de personalidad premórbida en los pacientes con EP.

III.6 ESTRUCTURA DE LA PERSONALIDAD.

Gran parte del desconocimiento de las características premórbidas de la personalidad en los pacientes con EP, se debe a que los estudios son retrospectivos y no permiten la rigurosidad deseable.

Los estudios psicológicos en los pacientes se han orientado a la descripción de las características de la personalidad por un lado, y por otro, a buscar rasgos específicos (Aring, 1962), o las regularidades posibles a través de la utilización de diversos instrumentos como la prueba de Rorschach (Machover, 1957) o la prueba de Minnesota (M.M.P.I.) (Hoehn, Crowley y Rutledge, 1976).

La mayoría de los autores estiman que los pacientes con EP son un grupo heterogéneo. Sin embargo, aparentemente hay una tendencia regular en la estructura de su personalidad que se manifiesta en la dinámica que sigue en los diferentes estados de la evolución de la enfermedad.

Dichas regularidades están vinculadas con las funciones emotivo-motivacionales. Generalmente se observa una disminución de la actividad, un empobrecimiento y decremento de la motivación y la

afectividad, la formación de tendencias a la limitación de contactos sociales y el incremento de la dependencia del círculo social inmediato (Bein, Golubev y Verzin, 1981).

La disminución de la actividad social es particularmente dramática en los pacientes jóvenes y por ello se plantea que la EP es equivalente de un envejecimiento social prematuro de la personalidad, en donde se ha observado la presencia de introversión y tendencia a huir de los contactos sociales en las personalidades depresivas (Bein, Golubev y Verzin, 1981).

Se han propuesto algunas características psicológicas que incidirían en una propensión a la EP. Estos rasgos son la tendencia a ser sujetos tensos, preocupados, responsables, con normas sociales rígidas y con tendencia a disminuir sus expresiones emocionales (Figini y Bronstein, 1984).

III.7 DEPRESION.

La depresión ha sido reportada frecuentemente en los pacientes con EP como una de sus características típicas (Warburton, 1967; Pallis, 1971; y Asnis, 1977). Sin embargo, ha sido controvertida no solo su presencia, sino su relación con el tiempo de evolución, la edad del paciente y las alteraciones cognoscitivas.

Según los datos de diferentes autores, la depresión se observa entre 40 y 90 % de los pacientes con EP (Warburton, 1967; Mindham, 1970; Asnis, 1977; y Figini y Bronstein, 1984) y es más frecuente en los pacientes con EP cuando estos se comparan con un grupo control pareado por edad, sexo, educación. etc. (Horn, 1974; y Robins, 1976); aparentemente ésta se observa más frecuentemente en las mujeres que en

los hombres (Warburton, 1967; y Celesia y Wannamaker, 1972).

El grado de depresión reportado en los pacientes con EP va de leves a moderados (Celesia y Wannamaker, 1972) y se ha observado que aproximadamente en el 12 % de los pacientes con EP, los síntomas depresivos antecedieron a las manifestaciones motoras de la EP (Mindham, 1970). El suicidio figura como una de las causas de muerte entre los pacientes con EP (Hoehn y Yahr, 1967).

Algunos autores consideran que la depresión que presentan estos pacientes es endógena y que está determinada por un decremento de las monoaminas cerebrales (Brown y Wilson, 1972; Celesia y Wannamaker, 1972; Robins, 1976; y Mayeux y Cols., 1981). Además, el contenido de metabolitos de norepinefrina y serotonina están decrementados tanto en los pacientes con depresión primaria como en los pacientes con EP (Garver y Davis, 1979).

Todo ello llevaría a preguntar si existe una correlación entre la depresión, la severidad del cuadro clínico y las alteraciones cognoscitivas observadas en los pacientes con EP.

Mayeux y Cols (1981) estudiaron a 55 pacientes con EP sin demencia y a 31 de las esposas de estos pacientes y encontraron que el 47 % de los pacientes y el 12 % de las esposas, eran significativamente depresivos. Encontraron una correlación entre la severidad de la depresión y el grado de deterioro cognoscitivo, en particular para el cálculo, dígitos y tareas visomotoras; asimismo, encontraron una correlación entre la EP y la depresión. Mayeux y Cols. (1984) reportan un estudio con 29 pacientes con EP y no encuentran asociación entre la depresión y los cambios en los procesos cognoscitivos.

En este mismo sentido, Taylor y Cols. (1986) compararon a un grupo de 30 pacientes con EP divididos en dos subgrupos (15 con depresión y 15 sin depresión) con un grupo de 15 pacientes psiquiátricos con depresión endógena y con 15 sujetos normales. Los resultados muestran que los dos subgrupos de pacientes con EP obtuvieron puntajes similares a los sujetos normales en la Escala de Memoria Weschler y algunas subpruebas de la Escala Weschler de inteligencia; mientras que el grupo de pacientes psiquiátricos con depresión endógena obtuvo puntajes significativamente más bajos que el grupo control y los dos subgrupos de pacientes con EP.

Bieliavskas, Klawans y Glantz (1986) también concluyen en este mismo sentido, de que la depresión en los pacientes con EP no está relacionada con la progresión de la enfermedad, con el grado de severidad de los signos motores o con las alteraciones cognoscitivas. Pero además consideran que la depresión es una reacción a las condiciones mismas del paciente más que como una manifestación de un sustrato neurofisiológico de la enfermedad en si misma.

CAPITULO IV

DESARROLLO DE LA INVESTIGACION.

IV.1 OBJETIVO

El propósito de esta investigación fué valorar los efectos neuropsicológicos del transplante de médula adrenal a la cabeza del núcleo caudado en pacientes con enfermedad de Parkinson.

IV.2 METODO

Sujetos. Se seleccionaron 16 pacientes consecutivos con EP, 12 hombres y 4 mujeres que fueron sometidos al procedimiento de autotransplante de médula adrenal a la cabeza del núcleo caudado. El promedio de edad fué de 47.31 años con un rango de 34 a 60 años, un promedio de escolaridad formal de 10.62 años, con un rango de 6 a 17 años y un promedio de 9.06 años de tiempo de evolución de la enfermedad, con un rango de 3 a 15 años.

Asimismo se seleccionaron dos grupos controles pareados por edad y sexo con los pacientes con EP sometidos a cirugía. El grupo control 1 estuvo integrado por 10 pacientes, 8 hombres y 2 mujeres con EP que no fueron sometidos al procedimiento de cirugía. Su promedio de edad fué de 48.55 años, con un rango de 33 a 59 años, un promedio de escolaridad formal de 9.66 años, con un rango de 6 a 17 años y un promedio de 9.67 años de tiempo de evolución de la enfermedad con un rango de 3 a 10 años. Este grupo participó voluntariamente.

El grupo control 2 estuvo integrado por 10 sujetos normales, 5 mujeres y 5 hombres con un promedio de edad de 42.80 años, con un

rango de 33 a 63 años y un promedio de escolaridad formal de 9.40 años y un rango de 6 a 17 años. Este grupo participó voluntariamente y no tenía antecedentes de alteraciones neurológicas o psiquiátricas y se desenvolvían adecuadamente en su medio.

La severidad de la enfermedad fué valorada a través de las escalas funcionales de Hoehn y Yahr y la de Schwab-England, las cuales determinan el grado de afectación de los pacientes por el nivel de actividad realizada en la vida cotidiana. Con base en el puntaje obtenido en estas escalas, los pacientes fueron ubicados dentro de alguna de las tres categorías: leve, moderado y severo.

A todos los pacientes con EP tanto operados como no operados se les levantó una historia clínica y se les realizó un estudio tomográfico, el cual no reveló daño cortical en ninguno de los pacientes.

Todos los pacientes con EP, tanto del grupo operado como del grupo control, estaban controlados en la clínica de Parkinson del Hospital de la Raza con L-dopa.

Material. Se utilizó el Esquema de Diagnóstico Neuropsicológico de Ardila-Ostrosky-Canseco (1981), instrumento derivado de los procedimientos diagnósticos desarrollados por Luria (1977). El Esquema explora nueve áreas diferentes: I) Funciones Motoras, que incluye tareas que requieren la coordinación, reproducción y repetición de movimientos gruesos y finos con la mano, brazo y boca; II) Conocimiento Somatosensorial, que incluye discriminación de estímulos táctiles y transferencia de posiciones; III) Reconocimiento Visoperceptual y Visoespacial, que incluye discriminación de figuras y objetos y reproducción de dibujos; IV) Conocimiento Auditivo y Lenguaje, que incluye la detección, discriminación y reproducción de

silabas y secuencias verbales, así como memoria de silabas; V) Procesos Cognoscitivos, que incluye razonamiento lógico, figuras incompletas, clasificación de objetos y comprensión de analogías; VI) Lenguaje Oral, que incluye fluidez verbal, comprensión, denominación y memoria verbal; VII) Lectura, que incluye lectura y reconocimiento de letras, silabas y palabras, así como lectura en voz alta y silente; VIII) Escritura, que incluye escritura a la copia y al dictado; y IX) Cálculo, que incluye nociones matemáticas y operaciones básicas.

El esquema consta de 95 reactivos de los cuales se obtiene un total de 195 calificaciones que enfatizan dos aspectos: A) calidad de los errores: cada reactivo se valora según uno o varios criterios y no solo si el sujeto ejecuta o no una tarea; B) Realiza una cuantificación sencilla según tres categorías para cada criterio: 1- ejecución normal; 2- ejecución regular, ligeramente anómala; y 3- ejecución imposible. En consecuencia, mientras mayor sea el puntaje obtenido, peor será la ejecución.

Previamente, se han obtenido normas con sujetos normales de diferentes niveles socioculturales (Ostrosky y Cols., 1985 y 1986) y se ha demostrado que puede discriminar entre población normal y población con daño (Quintanar y Cols., 1988).

Además del esquema descrito, se utilizaron los siguientes instrumentos neuropsicológicos que son ampliamente utilizados en la investigación neuropsicológica: La escala de Memoria Weschler (Weschler y Stone, 1945); la prueba de Token en su versión corta (De Renzi y Faglioni, 1978); la figura compleja de Rey (Osterrieth, 1944); la prueba de fluidez verbal (Goodglass y Kaplan, 1972); la prueba de percepción visual (Colarusso y Hammill, 1973); y el inventario de Beck para la depresión en su versión corta (Beck y Beck, 1972). Para una

descripción detallada de estas pruebas, véase Lezak (1984).

Procedimiento. Evaluación preoperatoria: La administración de la batería de pruebas neuropsicológicas a los pacientes con EP que fueron sometidos al procedimiento de autotransplante de médula adrenal a la cabeza del núcleo caudado se realizó de dos a cuatro semanas anteriores a la cirugía. Posteriormente se seleccionaron los integrantes de los dos grupos controles pareados por edad, sexo y educación. Para el caso del grupo control de Parkinson, también fueron pareados por tiempo de evolución de la enfermedad. A ambos grupos controles se les administró por primera vez, la batería neuropsicológica. La segunda administración se realizó con el mismo intervalo de tiempo que se utilizó para el caso de los pacientes con EP sometidos a cirugía.

Evaluación postoperatoria: esta se realizó a los tres meses posteriores a la cirugía y consistió en la administración de la misma batería neuropsicológica. Se realizó además, un seguimiento de cada uno de los pacientes sometidos a cirugía.

La administración de la batería neuropsicológica se realizó en forma individual y el número de sesiones estuvo determinado por el avance de cada paciente. En la mayoría de los casos se realizó en una sesión, pero en aquellos casos en donde se observó fatiga se utilizaron dos o más sesiones. Esto fué válido para todos los grupos.

En el caso de los pacientes con EP tanto operados como no operados, fueron evaluados durante el periodo de máximo efecto del medicamento y no se observaron alteraciones psiquiátricas o estados confusionales como resultado del efecto de los fármacos.

IV.3 RESULTADOS.

En el periodo postoperatorio inmediato se observó desde una leve disminución, hasta una virtual desaparición de los signos motores. Esta fase duró en promedio una semana; las siguientes semanas se caracterizaron por una fluctuación de aparición y disminución de los signos motores, hasta llegar a una estabilización que varía entre cuatro semanas y cuatro meses.

Durante las primeras 72 horas postoperatorias se observó la presencia de alucinaciones visuales en 6 de los pacientes. El contenido de estas alucinaciones fué de predominio de insectos como cucarachas, así como de familiares y su desaparición fué espontánea. No se observó angustia o preocupación por estas alucinaciones en ninguno de los pacientes.

En este mismo periodo se observaron perseveraciones motoras y verbales de diversos grados en 6 de los pacientes. Estas perseveraciones fueron remitiendo gradualmente hasta su desaparición total al final de la tercera semana postoperatoria. Las perseveraciones motoras consistieron en movimientos repetitivos al momento de realizar alguna actividad como el aseo personal; por ejemplo, la tendencia a rasurarse en una misma región de la cara, hasta que se le indicaba al paciente que ésa región de la cara ya no lo requería. Las perseveraciones verbales consistieron en la repetición de una misma palabra o frase de manera continua en su lenguaje espontáneo o durante la denominación de objetos.

En el caso del paciente E.H. las perseveraciones persistieron hasta el final del primer mes postoperatorio. En la figura 7 se muestra un ejemplo de estas perseveraciones.

FIGURA 7



- Menudo de pescado de México
- No que más me gusta es que tengo - constantly age old
- no como pollo
- ...
- ...
- ...

Handwritten notes and signatures:
 E.H. 5
 E.H. 6

EJEMPLO DE PERSEVERACIONES A LOS 7 DIAS POSTOPERATORIOS EN EL PACIENTE E.H. (33 AÑOS).

Igualmente se observó una sensible disminución del lenguaje en 4 de los pacientes, que también remitió al final del primer mes postoperatorio.

En dos de los pacientes se observaron crisis de angustia fluctuantes hasta los siete meses postoperatorios. Estos pacientes presentaron un cuadro psiquiátrico con síntomas de paranoia.

La evaluación neuropsicológica formal se realizó a los tres meses postoperatorios utilizando la misma batería de pruebas que se aplicaron para la valoración preoperatoria.

Un análisis cualitativo de las ejecuciones del grupo con EP operados en el esquema de diagnóstico neuropsicológico reveló lo siguiente:

I. Funciones Motoras. En la evaluación preoperatoria los pacientes mostraron dificultades en la organización de movimientos secuenciales, como la serie puño-filo-palma, dificultades para la realización de movimientos alternos con las manos, en donde el paciente tiene que abrir una mano y cerrar la otra mano de manera simultánea, dificultades para la programación y control de movimientos bajo instrucciones verbales como el levantar rápidamente la mano ante un golpe débil y levantar la mano lentamente ante un golpe fuerte, asimismo se observó una tendencia a la perseveración.

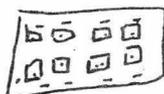
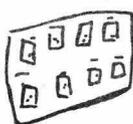
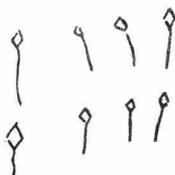
En la evaluación postoperatoria se observó en general una mejoría. Esta mejoría fué más manifiesta en algunos pacientes, sobre todo en el control y organización de movimientos bajo instrucciones verbales. En el paciente R.V. se observó una disminución de las perseveraciones. La figura 8 muestra las ejecuciones pre y postoperatorias en una subprueba de la Escala de Memoria Weschler.

FIGURA 8

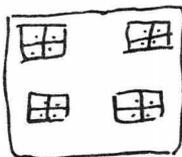
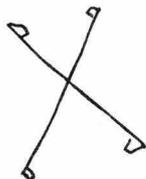
MODELOS



PREOPERATORIO



POSTOPERATORIO



EJECUCIONES DEL PACIENTE R.V. (60 AÑOS) EN LA ETAPA PRE Y POSTOPERATORIA EN UNA TAREA DE LA ESCALA DE MEMORIA WESCHLER.

II. Conocimiento Somatosensorial. En la evaluación preoperatoria se observaron dificultades para la identificación de figuras sobre la palma de la mano, así como el reconocimiento de monedas. Al paciente se le dibuja una figura (cuadrado y círculo) sobre la palma de sus manos y posteriormente se le presentan cuatro figuras entre las que se encuentran las figuras dibujadas y el paciente tiene que señalar cuál de ellas se le dibujó en cada una de sus manos. Estas dificultades desaparecieron en la evaluación postoperatoria.

III. Reconocimiento Visoperceptual y Visoespacial. En la evaluación preoperatoria los pacientes mostraron dificultades para el reconocimiento de figuras enmascaradas, de figuras superpuestas y para realizar el cierre de figuras; se observaron también dificultades en la realización de modelos con cubos, con una tendencia a la fragmentación y una pérdida de la perspectiva figura-fondo. La figura 9 muestra algunos ejemplos de estas ejecuciones.

En la evaluación postoperatoria se observó una mejoría en el reconocimiento de figuras enmascaradas y en figuras superpuestas, en la realización de modelos con cubos y una menor tendencia a la fragmentación.

IV. Conocimiento Auditivo y Lenguaje. En la evaluación preoperatoria los pacientes mostraron dificultades en la retención de una serie de cinco sílabas sin sentido en cinco ensayos consecutivos, con marcadas dificultades para la evocación diferida. También se observaron dificultades para la realización de series rítmicas con tendencia a la formación de estereotipos.

En la valoración postoperatoria se mantuvieron las dificultades para la retención de sílabas sin sentido y para la evocación diferida, pero mejoró sensiblemente la ejecución de series rítmicas.

V. Procesos Cognoscitivos. En la evaluación preoperatoria los pacientes mostraron dificultades en el arreglo de historietas, con una tendencia a la fragmentación, así como dificultades en la tarea de completar dibujos. Estas dificultades se mantuvieron en la valoración postoperatoria.

VI y VII. Lenguaje Oral y Lectura. En la evaluación preoperatoria el habla de los pacientes fué hipofónica, disártrica y aprosódica, con algunas dificultades para la repetición de secuencias verbales y palabras de baja frecuencia. La fluidez del lenguaje se vió ligeramente disminuida pero no se observaron alteraciones de tipo afásico en ninguno de los pacientes. Hubo una buena ejecución en la repetición de una serie de tres oraciones, pero se observó interferencia retroactiva y contaminación de elementos en la evocación diferida.

En la valoración postoperatoria el habla hipofónica, disártrica y aprosódica mejoró en la mayoría de los pacientes con posibilidad de la repetición de secuencias verbales y palabras de baja frecuencia. Las dificultades en la evocación diferida continuaron, pero disminuyó el número de contaminaciones.

VIII. Escritura. En la evaluación preoperatoria la mayoría de los pacientes presentaron dificultades en los trazos y lentificación y en algunos casos una marcada micrografía.

En la valoración postoperatoria mejoraron en general los trazos de la escritura, pero no se observó mejoría en la micrografía en los casos donde estuvo presente. En el caso de E.H. se observó micrografía, que no estaba presente en la valoración preoperatoria, pero ésta se normalizó al realizar una evaluación formal al año de la

cirugía.

IX. Cálculo. En la evaluación preoperatoria no se observaron dificultades para la realización de operaciones matemáticas básicas con lápiz y papel, como sumas, restas, multiplicaciones y divisiones, pero presentaron dificultades para la realización de operaciones mentales sin ayuda de lápiz y papel como el restar $100 - 7$, $- 7$, etc., observándose una tendencia a responder de manera estereotipada como 93, 83, 73, etc.

En la valoración postoperatoria estas dificultades disminuyeron en el grupo operado.

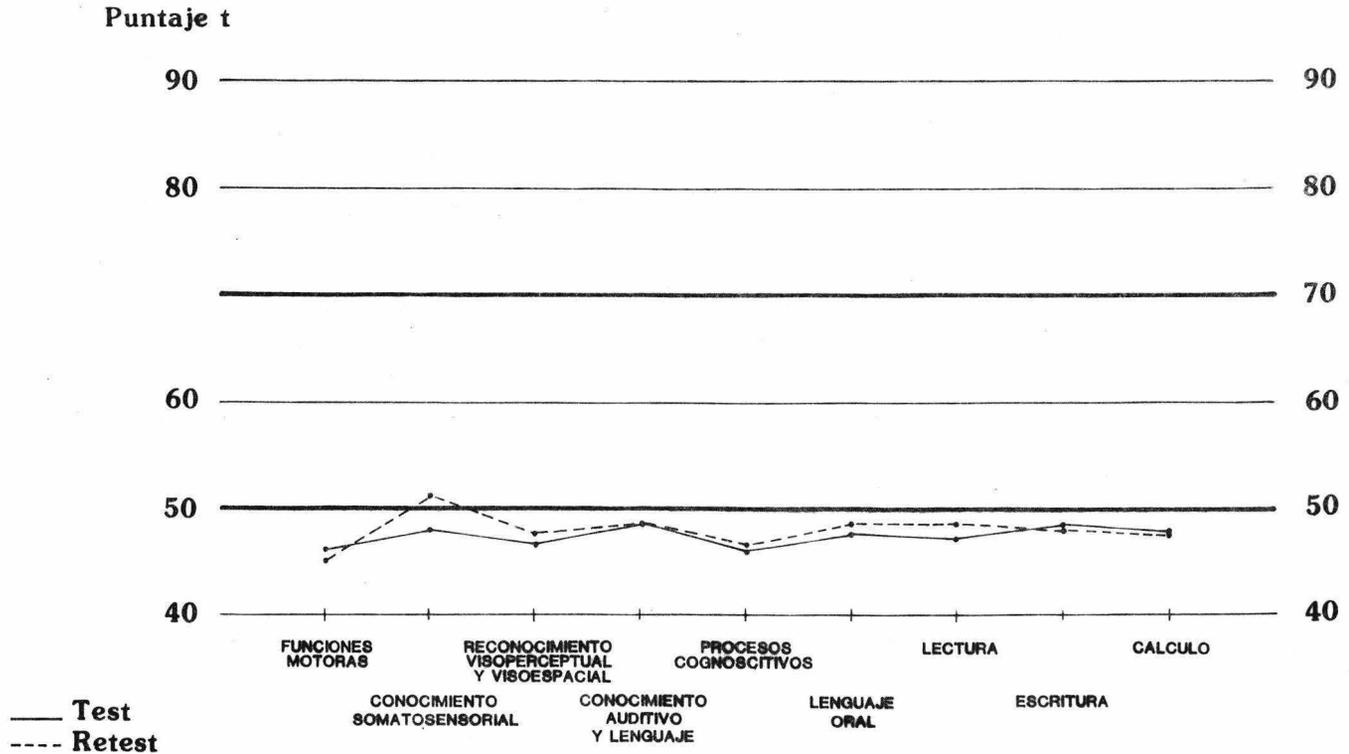
Los puntajes obtenidos por cada grupo se transformaron a puntaje T con una media de 50 y una desviación estándar de 10. Estas transformaciones de los puntajes se basaron en normas previamente obtenidas de un grupo de sujetos normales pertenecientes a diferentes niveles socioculturales de la Ciudad de México (Ostrosky y Cols. 1985, 1986).

En las figuras 10 y 11 se comparan los perfiles neuropsicológicos, primera y segunda valoración, del grupo de Parkinson no operado y del grupo de sujetos normales. Como se puede observar, las dos curvas en ambos grupos se sobrelapan, mientras que en los perfiles neuropsicológicos del grupo con EP operado, se observa una mejoría significativa en Funciones Motoras y Reconocimiento Visoperceptual y Visoespacial. La figura 12 muestra estas diferencias.

Un análisis de Varianza, Kruskal-Wallis (ANOVA) y un análisis a posteriori no revelaron diferencias significativas entre los dos grupos de Parkinson en la evaluación preoperatoria, pero ambos grupos puntuaron significativamente por arriba del grupo de sujetos normales. En la situación postoperatoria, el grupo de pacientes operados se

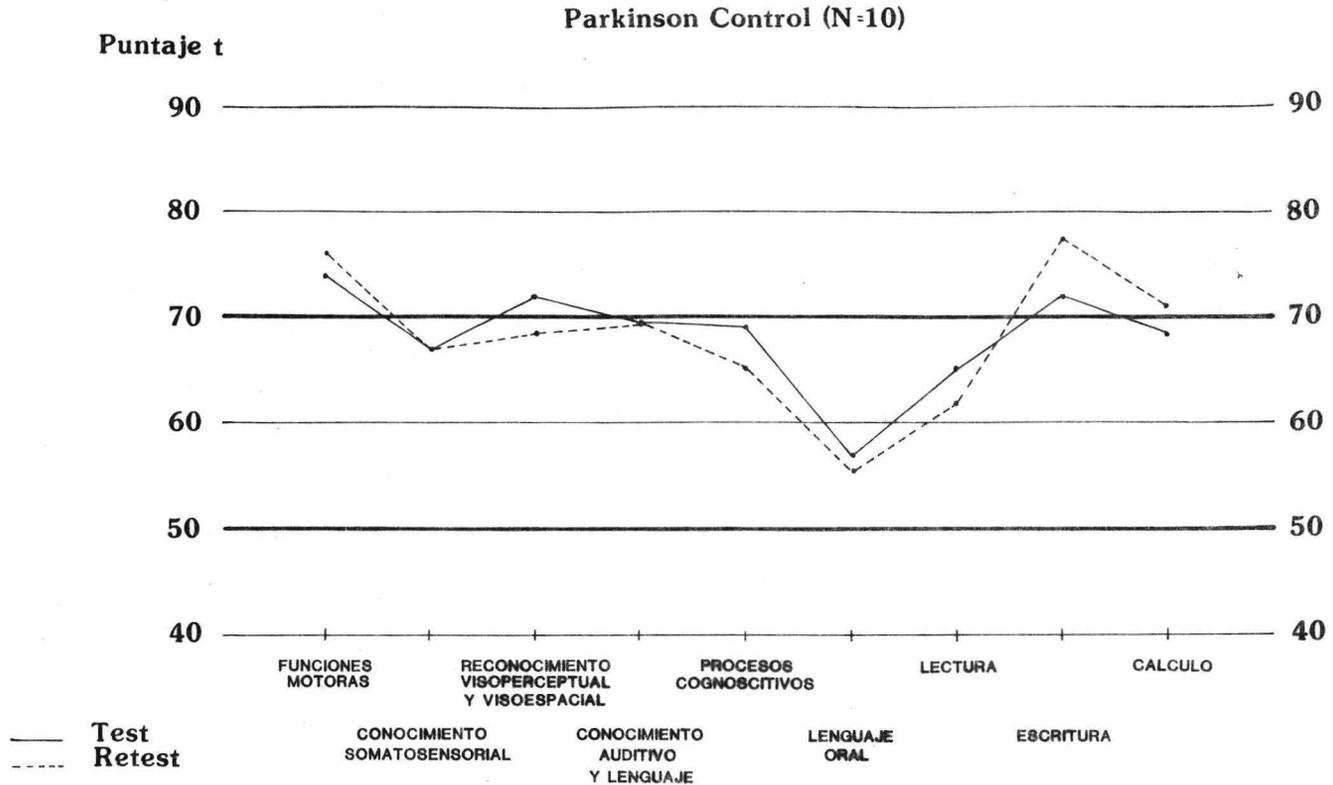
FIGURA 10

Sujetos normales (N:10)



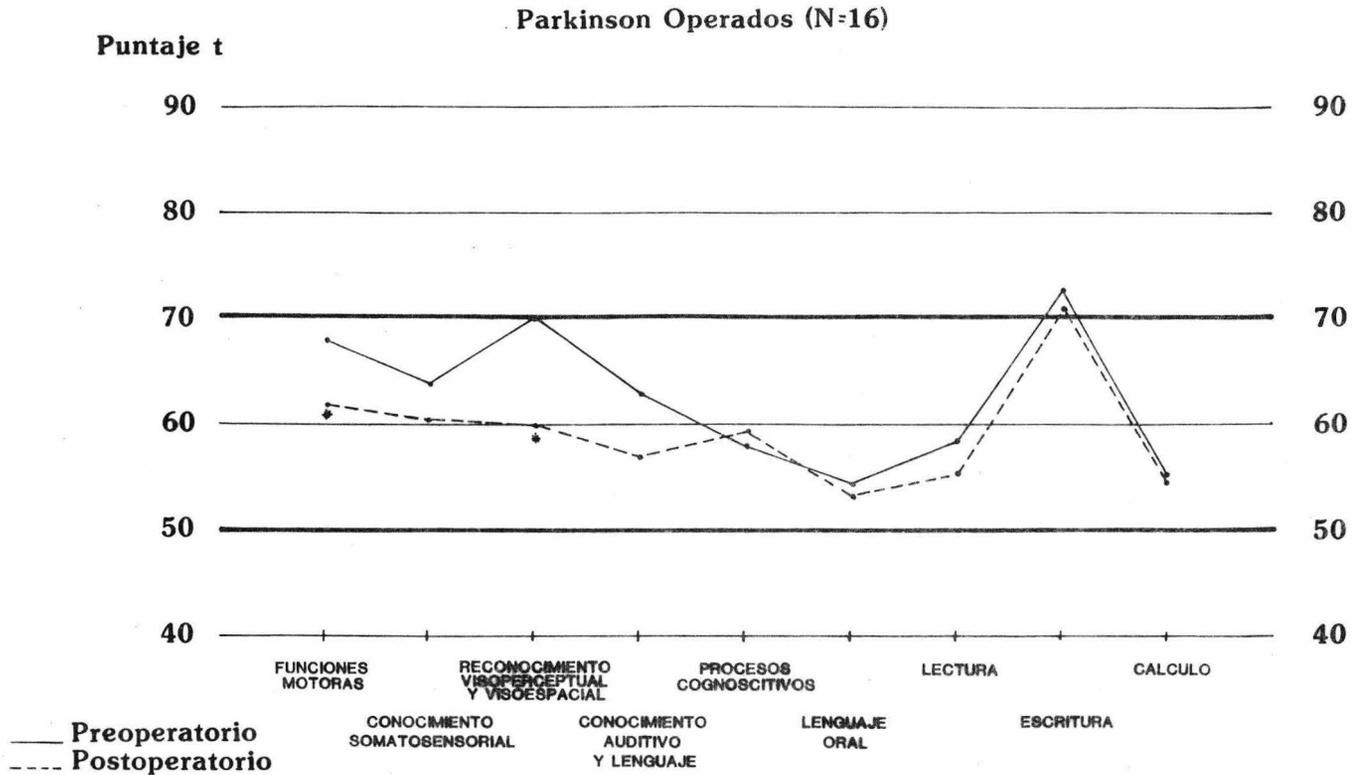
PERFILES NEUROPSICOLOGICOS DEL GRUPO CONTROL DE SUJETOS NORMALES. NO HUBO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS DOS EVALUACIONES REALIZADAS.

FIGURA 11



PERFILES NEUROPSICOLOGICOS DEL GRUPO CONTROL DE PACIENTES CON PARKINSON NO SOMETIDOS AL TRASPLANTE. NO HUBO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS DOS EVALUACIONES REALIZADAS.

FIGURA 12



* $P < 0.05$

PERFILES NEUROPSICOLÓGICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON PARKINSON SOMETIDOS A CIRUGIA. HUBO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN FUNCIONES MOTORAS Y RECONOCIMIENTO VISOPERCEPTUAL Y VISOESPACIAL ENTRE LA EVALUACION PRE Y POST-OPERATORIA.

diferenció del grupo con EP no operado en Funciones Motoras y Reconocimiento Visoperceptual y Visoespacial, Lectura y Cálculo, pero no llegó a los niveles de ejecución del grupo normal. En la tabla 4 se señalan estas diferencias.

Un análisis individual en la condición preoperatoria, reveló que siete pacientes (43.75%) presentaron un perfil neuropsicológico anormal, lo que quiere decir que ninguno de ellos puntuó por arriba de dos desviaciones estándar de la media ($T = 50$ y $D.E. = 10$), mientras que nueve pacientes (56.25%) tuvieron un perfil neuropsicológico anormal, en donde cada uno de los pacientes puntuó por lo menos en una de las escalas por arriba de dos desviaciones estándar.

Los siete pacientes con perfil neuropsicológico normal en la evaluación preoperatoria se mantuvieron sin cambios al momento de la valoración postoperatoria.

De los nueve pacientes con perfil neuropsicológico anormal en la evaluación preoperatoria, tres disminuyeron su puntuación para quedar dentro de la normalidad en la valoración postoperatoria. En cuatro de estos pacientes hubo una tendencia a disminuir el número de errores y en los otros dos pacientes no hubo cambios.

Tratando de relacionar los cambios neuropsicológicos entre la evaluación pre y postoperatoria con el predominio de sintomatología de los pacientes, se observó que, aparentemente, los pacientes con predominio de rigidez, acinesia y temblor, en orden descendente, son los que menos respondieron al trasplante, tanto en la manifestación de los signos motores, como en los cognoscitivos.

Al relacionar los perfiles neuropsicológicos normales y anormales con el grado de severidad del cuadro de los pacientes, se observó en

TABLE 4 Analisis de varianza (ANOVA) para los 5 grupos en cada una de las secciones del esquema de diagnostico. El grupo de sujetos normales fue significativamente diferente de los otros 2 grupos en todas las secciones del esquema. La comparacion intragrupo solo mostro diferencias significativas en funciones motoras y conocimiento visoperceptual y visoespacial del grupo operado

SECCIONES DEL ESQUEMA	NORMALES (N=10)				PARKINSON CONTROL (N=10)				PARKINSON OPERADOS (N=16)			
	TEST		RETEST		TEST		RETEST		PREOPERADO		POSTOPERADO	
	\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.
FUNCIONES MOTORAS	2.60	0.65	2.00	0.42	17.11	2.91	16.22	2.57	14.00	1.43	11.12	1.65*
CONOCIMIENTO SOMATOSENSORIAI	0.50	0.40	1.00	0.25	3.22	0.61	3.12	0.68	2.75	0.50	2.18	0.76
RECONOCIMIENTO VISOPERCEPTUAL Y VISUESPAZIAL	1.60	0.30	1.40	0.34	6.85	1.54	7.88	1.33	8.25	1.38	5.37	1.16*
CONOCIMIENTO AUDITIVO Y LENGUAJE	1.60	0.45	1.40	0.56	5.22	1.07	5.22	1.27	4.31	0.64	3.25	0.71
PROCESOS COGNOSCITIVOS	0.30	0.15	0.40	0.16	4.33	0.64	3.66	0.52	2.56	0.37	2.82	0.32
LENGUAJE ORAL	3.60	0.61	4.40	0.47	10.77	2.01	9.44	1.56	8.56	1.27	7.75	1.12
LECTURA	0.90	0.23	1.20	0.35	7.00	1.23	6.30	1.13	3.93	0.73	2.67	0.64
ESCRITURA	0.10	0.10	0.00	0.00	2.11	0.36	2.86	0.38	2.18	0.33	2.00	0.34
CALCULO	0.50	0.16	0.10	0.10	2.22	0.40	2.77	0.49	1.75	0.28	1.68	0.25

* P < 0.05

los cuadros leves (N = 5), un 60% de perfiles normales y un 40% de perfiles anormales; en los cuadros moderados (N = 7) hubo un 43% de perfiles normales y un 57% de perfiles anormales; y en los cuadros severos (N = 4) hubo un 25% de perfiles normales y un 75% de perfiles anormales.

Por otro lado, los pacientes de mayor edad (mayores de 50 años, N = 8) con evolución corta o larga, independientemente de la respuesta al medicamento y de la severidad del cuadro, presentan un perfil anormal en el 75% de los casos.

El análisis de varianza Kruskal-Wallis (ANOVA) de las otras pruebas utilizadas reveló diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes con Parkinson (operados y no operados) y los sujetos normales en: fluidez verbal, en la categoría de personas, Token Test, Dígitos, Memoria Visual y en la prueba de Análisis y Síntesis Visual. Estas diferencias se mantuvieron en la evaluación postoperatoria. La tabla 5 muestra estas diferencias. La comparación de grupos de pacientes con EP operados con el grupo de EP no operados no reveló diferencias significativas en ninguna de las pruebas.

No hubo diferencias significativas al comparar las dos evaluaciones del grupo de Parkinson no operado.

No se encontraron diferencias significativas en la sintomatología depresiva entre los tres grupos. En general, en todos los pacientes con EP (operados y no operados) se encontró una sintomatología depresiva que varió de leve a moderada.

El análisis cualitativo de los errores cometidos en la prueba de Análisis y Síntesis Visual en el grupo de Parkinson operados, reveló que las diferencias más consistentes se dieron en aquellas tareas que implican la discriminación de figuras enmascaradas y de las tareas que

TABLA 5. Análisis de Varianza (ANOVA) para los tres grupos en cada una de las pruebas. Los dos grupos de Parkinson fueron significativamente diferentes del grupo normal en Fluidez Verbal (personas), Token Test, Dígitos, Memoria Visual y MVPT.

P R U E B A S		NORMALES		PARK. CONTROL (n=10)				PARK. OPERADOS (n=16)			
				TEST		RETEST		PREOPERATORIO		POSTOPERATORIO	
		\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.	\bar{X}	D.E.
L E N G U A J E	FRUTAS	15.40	1.20	14.44	0.98	12.77	1.06	13.13	0.93	12.53	1.11
	ANIMALES	20.80	3.44	16.11	1.38	16.88	1.58	16.46	1.00	15.33	1.33
	PERSONAS	26.00	1.44	18.22	2.62	17.77	1.59	19.00	1.17	16.33	1.32 *
	"A"	17.80	1.98	12.44	1.79	13.00	1.45	13.53	1.42	13.26	1.42
	"F"	17.60	3.01	11.55	1.46	11.33	1.43	12.73	1.19	11.80	1.45
	TOKEN TEST	34.80	0.49	31.55	0.80	31.55	0.78	31.81	0.69	32.68	0.48 *
DEPRESION (BECK)		5.80	1.28	6.22	0.90	5.66	1.20	4.68	0.63	4.87	1.30
M E M O R I A	INFORMACION	5.00	0.31	4.88	0.20	5.00	0.28	5.06	0.14	5.12	0.23
	ORIENTACION	5.00	0.00	4.88	0.11	4.77	0.14	4.75	0.11	4.75	0.14
	CONCENTRAC.	6.40	0.92	4.22	0.36	4.33	0.37	4.56	0.34	4.81	0.51
	MEMOR. LOG.	8.40	1.47	5.66	0.97	6.77	0.98	6.37	0.70	6.81	0.69
	DIGITOS 1	5.80	0.49	4.66	0.33	4.88	0.30	4.68	0.21	5.31	0.19 *
	DIGITOS 2	4.00	0.31	3.00	0.37	3.44	0.24	3.25	0.21	3.50	0.20
	DIGIT. TOT.	9.80	0.58	7.66	0.62	8.33	0.33	7.93	0.35	8.81	0.35 *
	MEM. VISUAL	13.00	0.70	8.11	1.04	8.88	1.18	9.43	0.89	9.75	0.90 *
PAR. ASOC.	17.40	2.15	12.88	1.25	10.55	1.14	13.75	0.86	10.50	1.33	
ANAL-SINT. VIS.		39.20	0.80	28.77	4.09	33.11	1.29	34.87	1.21	34.62	1.10 *

* P < 0.05

requieren de cierre visual.

En las ejecuciones de la figura de Rey-Osterrieth se observó en la evaluación preoperatoria una marcada tendencia a la fragmentación; los pacientes tendían a iniciar la copia por los detalles y no por la globalidad. En aquellos pacientes que mejoraron sensiblemente por efectos del transplante, se observaron cambios en la forma de abordar el problema en la valoración postoperatoria.

En la ejecución demorada de esta figura después de 10 minutos, se observó el mismo problema y hubo una disminución sensible de los elementos de la figura, tanto en la evaluación preoperatoria como postoperatoria.

Los pacientes operados no mostraron alteraciones en el estado de alerta, pero se observaron diferencias significativas en Retención de Dígitos en la prueba de memoria Weschler. Estas diferencias indican una mejoría en su ejecución.

IV.4 DISCUSION.

Los resultados del presente estudio realizado con una metodología específica, ha aportado elementos interesantes que nos permiten delimitar las características neuropsicológicas de los pacientes con EP y los efectos que sobre éstas tiene el transplante.

La evaluación neuropsicológica incluyó un extenso número de pruebas que nos permitió explorar la integridad de las diferentes regiones corticales.

Todos los pacientes estaban orientados en tiempo, lugar, espacio y persona. Su estado de ánimo se vió disminuído, pero sin llegar al

cuadro característico de depresión profunda. En la EP se ha reportado una alta incidencia de depresión (Mayeux y Cols., 1981). No obstante, los puntajes obtenidos en la escala de Beck fluctuaron en rangos intermedios (leve a moderado) y estuvieron influenciados por cansancio o fatigabilidad al intentar realizar alguna tarea física, así como por dificultades para trabajar. La expresión facial fué más vivaz y no se observó hipomimia en el periodo postoperatorio, salvo en tres casos.

Las funciones verbales estaban bien conservadas y sus ejecuciones estuvieron de acuerdo al nivel sociocultural de cada paciente, tomando en consideración las ejecuciones de un estudio previo en el que se seleccionaron sujetos normales pertenecientes a diferentes niveles socioculturales (Ostrosky y Cols., 1985, 1986). Solo se observó una disminución significativa en fluidez verbal en la generación de palabras de nombres de personas, pero no se observó sintomatología afásica. Su habla hipofónica tendió a incrementar en volumen en algunos casos y en la mayoría se observó una desaparición de las dificultades articulatorias y una mejoría sensible de su habla aprosódica.

El análisis de los resultados señala que el transplante de médula suprarrenal no tiene efectos negativos sobre los aspectos cognoscitivo-comportamentales. Pero además, se observa un efecto positivo sobre procesos cognitivos específicos que son característicos en los pacientes con EP. Estos aspectos que mejoran son funciones que dependen de la integridad de los lóbulos frontales, como la programación, la organización y secuenciación de movimientos, elaboración de estrategias para afrontar problemas y tareas visoperceptuales y visoespaciales como la fragmentación.

Los pacientes que mejoraron sensiblemente en estos aspectos

tendieron a manifestar una estrategia diferente al abordar las diferentes tareas. Como ejemplo significativo, el paciente R.V. al copiar la figura de Rey-Osterrieth en la situación preoperatoria, lo realizó de manera fragmentaria, iniciando con los detalles del lado derecho de la figura, hecho que se modificó en la situación postoperatoria, en donde la misma copia la realizó iniciando con la configuración central rectangular del dibujo. Este tipo de alteraciones han sido reportadas en pacientes con lesiones frontales (Luria, 1977; y Lezak, 1984). En la figura 13 se muestra el inicio de cada una de las copias. En otros pacientes no se vió modificada la estrategia.

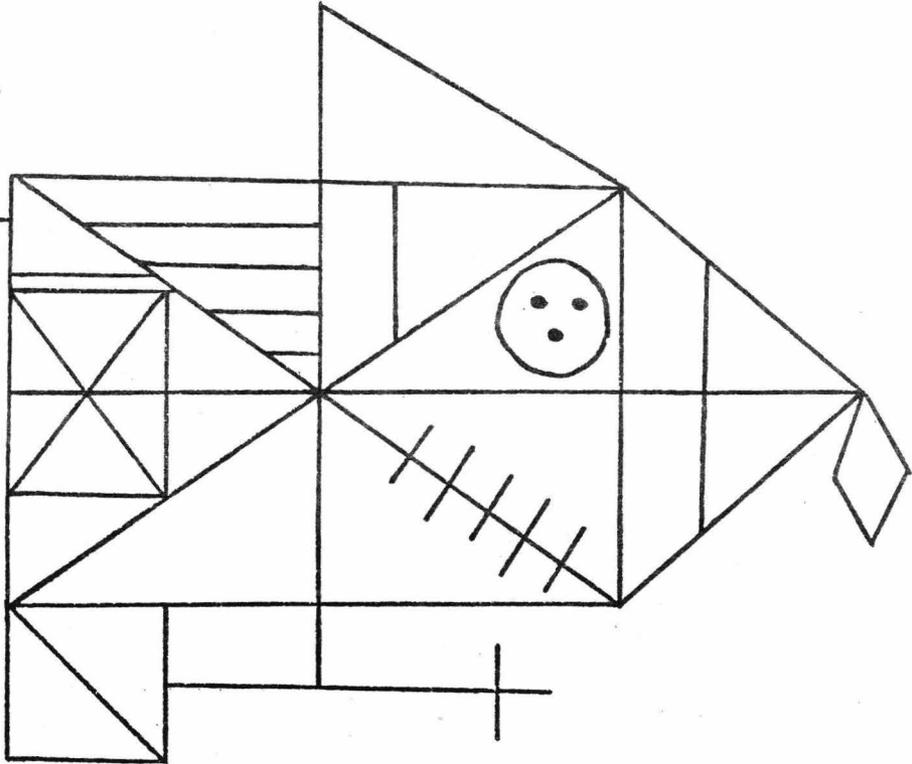
Luria (1977) ha descrito el papel que desempeñan las regiones premotoras y prefrontales en la actividad del hombre; las regiones premotoras están en relación con la organización y secuenciación de los movimientos, en una "melodía cinética", mientras que las regiones prefrontales están implicadas en la programación, anticipación, elaboración de estrategias y verificación.

Las bases patológicas de las alteraciones cognoscitivas en la EP son muy controvertidas. Algunos autores han sugerido que este cuadro típico de alteraciones cognitivas resulta como consecuencia de daño en ganglios basales y corresponde a la descripción de la demencia subcortical (Albert, Feldman y Willis, 1974; Freedman y Albert, 1985, Mortimer y Cols., 1982). Otros autores sugieren que la lesión en los ganglios basales coexiste con lesiones corticales típicas de las observadas en la demencia del tipo Alzheimer (Hakim y Mathieson, 1979; Boller y Cols., 1980; Gaspar y Gray, 1984; y Dubois y Cols., 1985).

Pero evidentemente no se trata de establecer una dependencia entre

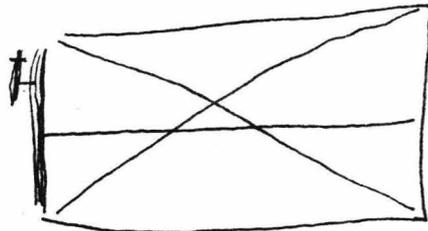
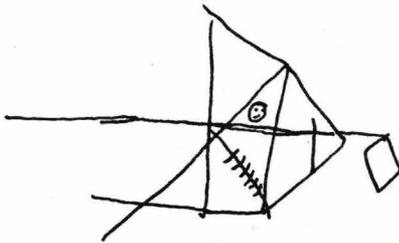
FIGURA 13

MODELO



PREOPERATORIO

POSTOPERATORIO



COMPARACION DE LA ESTRATEGIA UTILIZADA POR EL PACIENTE G.H. (60 AÑOS) EN LA COPIA DE LA FIGURA DE REY-OSTERRIETH EN LA SITUACION PRE Y POSTOPERATORIA.

estructura y función. Las alteraciones observadas en pacientes con EP son el resultado de la desintegración de los sistemas funcionales que incorporan no solo la actividad de estructuras corticales, sino subcorticales. Bejtereva y Cols. (1977) han demostrado la participación de estructuras como el núcleo caudado, el putamen y el tálamo en procesos complejos como el lenguaje.

Recientemente se han propuesto sistemas funcionales diferenciales para la actividad motora y cognitiva dependientes de las relaciones entre los ganglios basales y la corteza premotora y prefrontal. Estos sistemas se han denominado circuito motor y circuito complejo (Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986).

Otros estudios han reportado síntomas dependientes de la integridad de los lóbulos frontales en pacientes con EP y aparentemente, estos síntomas aparecen en etapas tempranas de la enfermedad (Lees y Smith, 1983; Agid, Ruberg y Dubois, 1986; y Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986).

Las alteraciones observadas en los pacientes injertados se presentan en aquellas tareas que son sensibles al daño frontal. Estas dificultades se observan en los casos de pacientes con lesiones en regiones frontales (Luria, 1974 y 1977; y Lezak, 1984). Precisamente en estos aspectos es en donde se observa una sensible mejoría en los pacientes operados.

Pero aquí debemos preguntar, ¿qué es lo que está determinando la mejoría y por qué no en todos los pacientes se observa esta mejoría?. En realidad estas preguntas no se podrán resolver con los datos que hemos obtenido a la fecha, pero si podemos plantear algunas consideraciones.

En primer lugar, partimos del hecho de que los pacientes no presentaban ningún cambio patológico en las regiones corticales,

incluyendo desde luego a los lóbulos frontales; pero aquí sobreviene otra pregunta cómo se puede afirmar que efectivamente las alteraciones observadas dependen de los lóbulos frontales, si estos están intactos.

En este sentido, varios autores han señalado que ante una lesión, no solo se altera el funcionamiento de esa región específica de población neuronal dañada, sino que altera todos aquellos sistemas funcionales en los que, en la normalidad, participaba (Luria, 1977; Tsvetkova, 1979; Smith, 1984; y Bejtereva, 1984).

Esto nos lleva a plantear que las funciones más sensibles al daño en ganglios basales, son las funciones dependientes de los lóbulos frontales, ya que estos mantienen estrechas relaciones tanto en sentido ascendente como descendente a través del circuito complejo (Taylor, Saint-Cyr y Lang, 1986), y del sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical (Agid, 1980). El trasplante podría estar aportando dopamina que permitiría el restablecimiento de estos sistemas funcionales.

El trasplante se coloca en la cabeza del núcleo caudado con irrigación parcial del líquido cefalorraquídeo. Precisamente en la región caudal de este núcleo en su porción anterodorsal, se ha observado una reducción máxima de dopamina en pacientes con EP; y esta región tiene conexiones muy ricas con el lóbulo frontal (Rosvold, 1972). Además, en lesiones producidas en primates en la región anterodorsal y ventral de la cabeza del núcleo caudado se observan alteraciones que requieren de respuestas tales como perseveraciones, dificultades en respuestas alternas y dificultades en la programación conductual, y estas alteraciones son muy similares a las observadas en lesiones producidas a primates en las regiones prefrontales. Esto

mismo se observa en el caso del hombre (Leuber y Proctor, 1964).

Madrazo y Cols. (1987) sugieren que el trasplante podría estar liberando dopamina e inervando las regiones adyacentes del neocórtex, lo que permitiría el restablecimiento de los sistemas funcionales afectados y por lo tanto, llevaría a una mejoría en los signos motores y en los procesos cognoscitivos como los observados en los pacientes operados. Pero ¿porqué se mejoran algunos y otros no lo hacen?

Una posibilidad sería tal vez, la asociación de los signos predominantes. Por ejemplo, es importante hacer notar que los tres pacientes con la combinación de los signos rigidez-acinesia-temblor-equilibrio, tuvieron un perfil neuropsicológico anormal; y en dos de ellos no se modificó en nada su ejecución y persistieron con las mismas fallas en Funciones Motoras y Reconocimiento Visoperceptual y Visoespacial, mientras que en el tercer paciente hubo una ligera mejoría.

Siguiendo por esta misma línea, no hubo correlación entre el predominio de los signos motores con la edad o con la evolución de la enfermedad.

Sin embargo, los casos reportados son muy pocos para tratar de esclarecer este punto. El incremento de la casuística y los resultados de los estudios electrofisiológicos y bioquímicos aportarán mayores elementos al respecto. Lo que es evidentemente consistente, es que los cambios observados en la evaluación neuropsicológica postoperatoria no es debido a un efecto del aprendizaje o de una familiarización con la situación de prueba, debido a que en los dos grupos control no se observaron diferencias entre la primera y segunda evaluación, lo que indica que el decremento de los errores es un efecto del trasplante.

Es evidente que los trasplantes para el tratamiento de la EP tienen implicaciones teórico-metodológicas y prácticas. Por un lado llevarán a una mejor comprensión de la dinámica del funcionamiento del cerebro que se proyectarán a nuevos enfoques para abordar su estudio y por otro lado ayudará a enfrentar enfermedades que hasta la fecha no tiene tratamiento.

Un problema práctico urgente, es delimitar los criterios de inclusión de los pacientes que pueden ser sometidos al trasplante. ¿Qué características deben tener los pacientes con mejor pronóstico para la cirugía? A la fecha, aparentemente se apuntan los siguientes elementos:

- 1) Pacientes que no sean mayores de 60 años.
- 2) Pacientes con una larga evolución de la enfermedad.
- 3) Si los pacientes son de evolución corta, que no se observe un proceso degenerativo rápido.
- 4) Pacientes que conserven alguna respuesta mínima al medicamento.
- 5) Pacientes que no tengan demencia asociada a la enfermedad.
- 6) Pacientes que presenten como signo predominante el temblor o la rigidez, pero no una combinación de severas alteraciones en la marcha y en la postura.

En la actualidad, los tranplantes abren nuevas perspectivas de investigación particularmente interesantes. Los resultados obtenidos experimentalmente con injertos al cerebro en animales, han posibilitado las primeras aplicaciones en la clínica neurológica humana como una forma radicalmente novedosa para aquellas enfermedades del sistema nervioso que hasta el momento son incurables, como es el caso del Parkinson.

Estos estudios han aportado evidencia de que el tejido fetal injertado no solo libera dopamina, sino que dan origen a una inervación densa y nueva. Esta inervación establece nuevas conexiones sinápticas con aparente estructura normal, pero además con las mismas células objetivo que eran inervadas por las neuronas dopaminérgicas antes de la lesión (Dunnett y Bjorklund, 1987).

Por otro lado, el transplante de tejido adrenal produce la reinervación del tejido intacto nigroestriatal (Moore, 1987) y aparentemente, esto se realiza gracias a que el tejido injertado produce una sustancia trófica que promueve el crecimiento.

Esto lleva a suponer que, cumplidas las reglas de localización óptima del tejido injertado para que éste sobreviva, es posible que el transplante de médula suprarrenal en nuestros pacientes permita la reinervación del tejido intacto, a través de un mecanismo que promueve la liberación de factores neurotróficos, hacia los objetivos precisos para revertir los signos motores y la sintomatología neuropsicológica.

Pero si es cierto que el injerto libera dopamina o promueve la liberación de tales factores neurotróficos que permiten el desarrollo de nuevas conexiones, ¿porqué no se observa mejoría en todos los pacientes?.

Al parecer, es improbable que en todos los pacientes se observe el mismo grado de lesión en una zona específica del cerebro. En la EP se postula que el sistema dopaminérgico nigroestriatal está comprometido, así como el locus coeruleus (Perlow, 1987).

Nuevamente, la experimentación con animales ha demostrado que el injerto es eficaz cuando la lesión producida está bien localizada y se restringe además a un solo neurotransmisor. Pero es mas improbable que el injerto permita la recuperación funcional cuando la lesión es más

difusa o cuando afecta a muchas poblaciones neuronales e involucra a varios neurotransmisores. Más aún, la efectividad del injerto es mayor cuando éste va a compensar la actividad de núcleos o poblaciones neuronales objetivo que se encuentran intactos (Dunnett y Bjorklund, 1987).

Esto hace suponer que los pacientes que han respondido en forma satisfactoria al trasplante pudieran tener una degeneración neuronal más específica que aquellos pacientes que no han respondido en la misma forma. En estos últimos, además de que posiblemente la lesión sea más difusa, podrían comprometer a otros neurotransmisores.

Los resultados neuropatológicos e histoquímicos de cerebros de pacientes injertados seguramente aportarán mayores elementos para dilucidar estas hipótesis.

Por otro lado, también se ha sugerido que el trasplante en lugar de liberar dopamina, podría liberar factores de crecimiento que estimularían a la población neuronal que se mantiene intacta para establecer nuevas conexiones (Moore, 1987). Este mecanismo ha sido demostrado a nivel experimental en ratones con lesiones producidas por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6,tetrahidropeptidina) (Bohn y Cols., 1987).

En este sentido, Lewin (1987) plantea que en los casos de pacientes con EP con un cuadro muy avanzado tendrían muy poco tejido neuronal intacto en sustancia negra para responder a estos factores que promueven el crecimiento y que tal vez en los pacientes jóvenes reportados por Madrazo y Cols. (1987) esta degeneración no haya sido muy avanzada y por ello se observan los efectos dramáticos del trasplante.

En el caso de los cuatro pacientes injertados por los investigadores suecos se observó una mejoría a corto plazo de algunos de los signos, pero ésta mejoría no se mantuvo a largo plazo, salvo una cierta estabilización de la dosis óptima de L-dopa (Backlund y Cols., 1985; y Olson y Cols., 1986).

En contraste, los pacientes injertados por Madrazo y Cols. (1987) han mantenido esta mejoría hasta los tres años después de la cirugía (Rodríguez y Cols., 1989).

Por otro lado, las alteraciones en los procesos de memoria se vieron afectados en la evocación diferida y en la reproducción inmediata de números, lo que hace suponer que los mecanismos que subyacen a estas dificultades tienen que ver con el registro de la información y con la consolidación de la misma. Resultados similares son reportados por Melvor (1977) y Taylor y Cols. (1986). Podemos suponer que los mecanismos fisiológicos que subyacen a esta afectación, se refieren a una labilidad de las huellas nerviosas (Luria 1979), pero se requiere la utilización de procedimientos mucho más finos para delimitar en forma precisa tales mecanismos.

Es importante delimitar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a éste proceso a través de procedimientos de evaluación mucho más finos para comprender porqué no se mejora con el transplante. Podemos hacer las siguientes consideraciones para los estudios futuros con pacientes con EP con transplante:

1. Establecer una correlación entre las alteraciones o la integridad de los procesos cognoscitivos con la sintomatología predominante, el tiempo de evolución, la edad del paciente y la respuesta al medicamento.
2. Delimitación de los criterios de selección de candidatos a la



cirugía en los que se esperaría un mayor efecto positivo del transplante.

3. Integrar los resultados obtenidos en los estudios electrofisiológicos y bioquímicos con los resultados clínicos y neuropsicológicos.
4. Delimitar los aspectos afectivo-emocionales en los pacientes con EP que sean sometidos a la cirugía y determinar el grado de apoyo sobre estos aspectos tanto al paciente como a los familiares del mismo.
5. Realizar estudios sobre los aspectos premórbidos de la personalidad y la dinámica que sigue durante el curso de la enfermedad.

IV.5 CONCLUSIONES.

1. No hay efectos negativos del transplante sobre los procesos cognoscitivos.
2. Se observa una mejoría en aspectos neuropsicológicos específicos dependientes de la integridad de los lóbulos frontales.
3. Estas mejoras en los procesos cognoscitivos se mantienen hasta los tres meses.
4. El transplante aparentemente detiene la progresión de la enfermedad.
5. La evaluación neuropsicológica puede contribuir a implementar los criterios de selección de pacientes para la cirugía.
6. La comparación de los pacientes con EP con transplante de médula suprarrenal con los pacientes con transplante de tejido fetal aportará mayores elementos para una mejor comprensión de los mecanismos que subyacen a la sintomatología clínica.

REFERENCIAS

- Agid Y., Javoy-Agid F., Ruberg M., Pillon B., Dubois B., Duyckaerts C., Hauw J., Baron J. y Scatton B. (1986) Progressive supranuclear palsy: Anatomoclinical and biochemical considerations. En: Yahr MD, y Bergmann KJ. (Eds.) Advances in Neurology, V. 45. New York, Raven Press.: 191-205.
- Agid Y., Ruberg M. y Dubois B. (1986) Parkinson's disease and dementia. Clinical Neuropharmacology, 9:522-536.
- Albert ML., Feldman RG. y Willis A.L. (1974) The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 37:121-130.
- Anden N., Dahlstrom K., Fuxe K., Larson K., Olson L. y Ungerstedt V. (1966) Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. Acta Physiologica Scandinavica, 67:131-326.
- Ardila A., Ostrosky F. y Canseco E. (1981) El diagnostico neuroropsicologico. Colombia, Universidad Javeriana.
- Aring C D. (1962) The riddle of the parkinson syndrome. Archives of Neurology, 6:15-18.
- Asnis G. (1977) Parkinson's disease and ECT. A review and case study. American Journal of Psychiatry, 134:191-195.
- Backlund ED., Granberg PO., Hamberger B., Knutsson E., Martensson A., Sedvall G., Seiger A. y Olson L. (1985) Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in Parkinsonism. Journal of Neurosurgery, 62:169-173.
- Ball J M (1984) The morfological basis of dementia in parkinson's disease. Canadian Journal of Neurological Sciences, 11:180-184.
- Barbeau A. (1976a) L-Dopa and parkinson's disease. En: Himwich H. (ed.) Brain metabolism and cerebral disorders. New York, Spectrum Pub. Inc., 286-310.
- Barbeau A. (1969) L-Dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine year's experience. Canadian Medical Association Journal, 101:791-880.
- Barbeau A., Murphy G. y Sourkes T. (1961) Excretion of Dopamine in diseases of basal ganglia. Science, 133:1706-1707.
- Barbeau A. (1974) The clinical Physiology of side effects in long-term L-Dopa therapy. Advances in Neurology, 5:347-365.
- Barbeau A. (1976b) Six years of high-level levodopa in severely akinetic parkinsonian patients. Archives of Neurology, 33:333-338.

Beck AT. y Beck RW. (1972) Screening depressed patients in family practice: A rapid technique. Postgraduate Medicine, 52:81-85.

Bein E., Golubev N. y Verzin L. (1981) Parkinsonismo. Moscú, Academia de Ciencias.

Bein E., Golubev N. y Verzin L. (1981) Parkinsonismo. Moscú, Academia de Ciencias.

Bejttereva NP. (1984) El cerebro humano sano y enfermo. Buenos Aires, Paidós. 9-58.

Bejttereva NP., Bundzen PV., Gogolitzin YL., Malyshav VN. y Perepelkin PD. (1979) Neurophysiological codes of words in subcortical structures of the human brain. Brain and Language, 7:145-163.

Benecke R., Rothwell J., Dick B., Day B. y Marsden C. (1986) Performance of simultaneous movements in patients with parkinson disease. Brain, 109:739-757.

Benson FD. (1984) Parkinsonian dementia: cortical or subcortical? En: Hassler RM. y Christ JF. (Eds.) Advances in Neurology. New York, Raven Press. 235-240.

Bentin S., Silverberg R. y Gordon H. (1981) Asymmetrical cognitive deterioration in dementiated and parkinson patients. Cortex, 17:537-544.

Bieliavskas LA., Klawans HL. y Glantz RH. (1986) Depression and cognitive changes in Parkinson's disease: A review. En: Yahr MD. y Bergmann KJ. (Eds.) Advances in Neurology. V. 45. New York, Raven Press.: 437-438.

Bjorklund A. y Stenevi V. (1984) Intracerebral neural implants: neural replacement and reconstruction of brain damaged circuits. Annual Review of Neuroscience, 7:279-308.

Bjorklund A., Dunnett SB., Stenevi U., Lewis ME. e Iversen SD. (1980) Reinnervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants: Functional consequences as revealed by pharmacological and sensorimotor testing. Brain Research, 199:307-333.

Bohn MC., Marciano F., Cupit L. y Gash DM. (1987) Adrenal medulla grafts promote recovery of striatal dopaminergic fibers in MPTP treated mice. Science, 247:913-915.

Boller F., Mizutani T., Roessmann M. y Gambett P. (1980) Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease: clinico pathological correlations. Annual Neurology, 7:329-335.

Booth G. (1948) Psychodynamics in parkinsonism. Psychosomatic Medicine, 10:1-14.

Bradley K. (1984) Diseases of the basal ganglia. En: MacKenzie JS., Kemm RE. y Wilcock LN. (Eds.) The basal ganglia. Structure and

function, New York, Plenum Press. 333-341.

Broager B. (1963) The surgical treatment of parkinsonism. Acta Neurologica Scandinavica, 39:181-187.

Brown GL. y Wilson WP. (1972) Parkinsonism and depression. Southern Medical Journal, 65:540-545.

Brozoski TJ., Brown RM., Rosvold HE. y Goldman PS. (1979) Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. Science, 205:929-932.

Caine ED. y Fisher JM. (1985) Dementia in Huntington's disease. En: Frederiks JAM. (Ed.) Handbook of clinical neurology. V2 (46) Neurobehavioral disorders. New York, Elsevier Science Publishers. 305-310.

Carpenter MB. (1984) Interconnections between the corpus striatum and brain stem nuclei. En: MacKenzie JS., Kemm RE. y Wilcock LN. (Eds.) The basal ganglia. Structure and function. New York, Plenum Press. 1-68.

Carpenter MB. (1978) Fundamentos de neuroanatomía. Buenos Aires, Ed. El Ateneo.

Celesia GG .y Wannamaker WM. (1972) Psychiatric disturbances in parkinson's disease. Disorders of Nervous System, 33:577-583.

Colarusso RP. y Hammill DD. (1972) MVPT Motor-Free Visual Perception Test Plates. Academic Therapy Publications.

Cools AR., Van Den Bercken JH., Horstnik MW., Van Spaendonck KP. y Berger HI. (1984) Cognitive and motor shifting aptitude disorders in parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 47:443-453.

Cummings JL. (1985) Clinical neuropsychiatry. Orlando, Grune Stratton Inc. 75-94.

Cummings JL. y Benson FD. (1984) Subcortical dementia. Archives of Neurology, 41:874-879.

Chui H., Mortimer J., Slager V., Zarow C., Bondareff W. y Webster D. (1986) Pathologic correlates of dementia in parkinson's disease. Archives of Neurology, 43:991-995.

Darley F., Brown J. y Swenson W. (1975) Languages changes after neurosurgery for parkinsonism. Brain and Language, 2:65-69.

Das G. y Altman J. (1971) Transplants precursors of nerve cells: Their fate in the cerebellum of young rats. Science, 633:637.

De Renzi, E. y Faglioni P. (1978) Normative data and screening power of a shortened version of the token test. Cortex, 14:41-49.

- Diagnostic and statistical manual of mental disorders (1980) DSM-III. Washington, DC., American Psychiatric Association.:205-224.
- Diller L. y Riklan M. (1956) Psychosocial factors in parkinson's disease. Journal of American Geriatric Society, 4:1291-1300.
- Dubois B., Hauw J. Ruberg M., Serdaru M., Javoy-Agid F. y Agid Y. (1985) D mence et maladie de Parkinson. Corr lations biochimiques et anatomo-cliniques. Review Neurologique, 141:184-193.
- Dunnett SB. y Bjorklund DA. (1987) Injertos en el cerebro. Mundo Cientifico, 7:512-523.
- Elizan TS., Sroka H., Maker H., Smith H. y Yahr MD. (1986) Dementia in idiopathic parkinson's disease. Journal of Neural Transmission, 65:285-302.
- Figini HA. y Bronstein AM. (1984) Las funciones mentales en la enfermedad de parkinson. En: Azcoaga JE. (Ed.) Avances en neurologia. Buenos Aires, Ed. Interamericana.: 159-171.
- Flowers KA., Pearce I. y Pearce JM. (1984) Recognition memory in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 47:1174-1181.
- Fonnum F., Storm-Mathisen J. y Divac I. (1981) Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitter in corticostriate and cortico-thalamic fibres in rat brain. Neuroscience, 6:863.
- Fray P., Dunnett J., Iversen J., Bjorklund A. y Stenevi B. (1983) Nigral transplants reinnervating the dopamine depleted neostriatum can sustain intracranial self-stimulation. Science, 219:416-419.
- Freed W., Morihisa J., Spoor E., Hoffer B., Olson L., Seiger A. y Wyatt R. (1981) Transplanted adrenal Chromaffin cells in the rat brain reduce lesion-induced rotational behavior. Nature, 292:351-352.
- Freed W., Perlow M., Karoum F., Seiger A., Olson L., Hoffer B. y Wyatt R. (1980) Restoration of dopaminergic function by grafting of fetal rat substantia nigra to the caudate nucleus: long-term behavioral, biochemical and histochemical studies. Annals of Neurology, 8:510-519.
- Freedman M. y Albert ML. (1985) Subcortical dementia. En: Frederiks JAM. (Ed.) Handbook of clinical neurology V2(46) Neurobehavioral disorders. New York, Elsevier Science Publishers.: 311-316.
- Freedman M. y Oscar-Berman M. (1986) Selective delayed response deficits in Parkinson's and Alzheimer's disease. Archives of Neurology, 43:886-890.
- Freedman M., Rivoira P., Butters N., Sax D. y Feldman R. (1984) Retrograde amnesia in Parkinson's disease. Canadian Journal of Neurological Sciences, 11:297-301.

- Fujimura H. y Umbach I. (1987) Role de l'atteinte de la substance réticulée dans la démence de la maladie de Parkinson. Review neurologique, 143:108-114.
- Garver DL. y Davis JM. (1979) Biogenic amine hypothesis of affective disorders. Life Sciences, 24:383-394.
- Gash D. (1984) Neural transplants in mammals: a historical overview. En: Sladek J. y Gash D. (Eds.) Neural transplants. Development and function. New York, Plenum Press.: 1-12.
- Gash D., Sladek J. y Sladek C. (1980) Functional development of grafted vasopresin neurons. Science, 210:1367-1369.
- Gaspar P. y Gray F. (1984) Dementia in idiopathic parkinson's disease. Acta Neuropathologica, 64:43-54.
- Goldenberg G., Wimmer A., Auff E. y Schnaberth G. (1986) Impairment of motor planning in patients with parkinson's disease: evidence from ideomotor apraxia testing. Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry, 49:1266-1272.
- Goodglass H. y Kaplan E. (1972) Assessment of aphasia and related disorders. Phyladelphia, Lea & Febiger.
- Gottfries C., Gottfries I. y Ross B. (1969) Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid of patients with senile dementia, presenile dementia and parkinsonism. Journal of Neurochemistry, 16:1341-1345.
- Hakim AM. y Mathieson G. (1979) Dementia in parkinson disease: a neuropathologic study. Neurology, 29:1209-1214.
- Halguin R., Riklan M. y Misiak H. (1977) Levodopa, Parkinsonism and recent memory. The Journal of Nervous and Mental Disease, 164:268-272.
- Heilig CW., Knopman DS, Mastri AR. y Frey IW. (1985) Dementia without Alzheimer pathology. Neurology, 35:762-765.
- Hoehn MM. Crowley TJ. y Rutledge CD. (1976) Dopamine correlates of neurological and psychological status in untreated parkinsonism. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 39:941-951.
- Hoehn MM. y Yahr MD. (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology, 17:427-442.
- Horn S. (1974) Some psychological factors in parkinsonism. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 37:27-31.
- HornyKiewicz OD. y Krish SJ. (1984) Neurochemical basis of dementia in Parkinson's disease. Canadian Journal of Neurological Sciences, 11:185-190.
- Hovestadt A., Jong G. y Meerwaldt J. (1987) Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. Neurology, 37:485-487.

- Huber S., Shuttleworth E. y Paulson G. (1986) Dementia in Parkinson's disease. Archives of Neurology, 43:987-990.
- Javoy-Agid F. y Agid Y. (1980) Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease?. Neurology, 30:1326-1330.
- Javoy-Agid F., Ruberg M. y Taquet H. (1984) Biochemical neuropathology of Parkinson's disease. En: Hassler RG. y Christ JF. (Eds.) Advances in Neurology, V. 40: Parkinson-specific motor and mental disorders. New York, Raven Press.:189-198.
- Kelley AE., Domesick UB. y Nauta JW. (1982) The amigdalostriated projection in the rat. An anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. Neuroscience, 7:615.
- Kelly J. (1986) Anatomical basis of sensory perception and motor coordination. En: Kandell E. y Schwartz J. (Eds.) Principles of neural sciences. New York, Elsevier Science publishers.: 222-227.
- Knoefel JE. y Albert ML. (1985) Secondary dementias. En: Frederiks JAM. (Ed.) Handbook of clinical neurology, V2(46) Neurobehavioral disorders. New York; Elsevier Science Publishers.: 385-411.
- Kurlan R. (1988) International symposium on early dopamine agonist therapy of Parkinson's disease. Archives of Neurology, 45:204-206.
- Laitinen LV. (1985) Brain targets in surgery for Parkinson's disease. Journal of Neurosurgery, 62:349-351.
- Lees AJ. y Smith E. (1983) Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. Brain, 106-257-270.
- Lesser DP., Fahn S., Snider SR., Cote LJ., Isgreen WP. y Barrett RE. (1979) Analysis of the clinical problems in Parkinsonism and the complications of long-term Levodopa therapy. Neurology, 29:1253-1260.
- Lezak M. (1984) Neuropsychological assessment. New York, Oxford University Press.
- Lewin R. (1987) Brain grafts benefit Parkinson's disease. Science, 236:149.
- Lieberman A., Dziatolowski M y Kupersmith H. (1979) Dementia in parkinson disease. Annual Neurology, 6:355-359.
- Lit AC. (1968) Man behind a mask. An analysis of the psychomotor phenomena of Parkinson's disease. Acta Neurologica Belg., 68:863-874.
- Lund R. y Hauschka J. (1976) Transplanted neural tissue develops connections with host rat brain. Science, 193:582.
- Luria AR. (1977) Las funciones corticales superiores del hombre. La Habana. Ed. Orbe.

- Luria AR. (1974) El cerebro en acción. Barcelona, Ed. Paidós.
- Madrazo I., Drucker-Colín R., Díaz V., Martínez-Mata J., Torres C. y Becerril J. (1987) Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable parkinson's disease. The New England Journal of Medicine, 316:831-834.
- Machover S. (1957) Rorschach study on the nature and origin of common factors in personalities of Parkinsonians. Psychosomatic Medicine, 19:382-388.
- Markham CH. y Diamond SG. (1981) Evidence to support early Levodopa therapy in Parkinson's disease. Neurology, 31:125-131.
- Markham CH. y Diamond SG. (1986a) Long-term follow-up of early dopa treatment in Parkinson's disease. Annual Neurology, 19:365-372.
- Markham C. y Diamond SG. (1986b) Modification of parkinson's disease by long-term levodopa treatment. Archives of Neurology, 43:405-407.
- Matison R., Mayeux R., Rosen J. y Fahn S. (1982) Tip of the tongue phenomenon in Parkinson's disease. Neurology, 32:567-570.
- Mayeux R., Stern Y., Rosen J. y Leventhal J. (1981) Depression, intellectual impairment and Parkinson disease. Neurology, 31:645-650.
- Mayeux R., Williams JB., Stern Y. y Coté L. (1984). Depression and Parkinson's disease. En: Hassler RG. y Christ JF. (Eds.) Advances in neurology V40. New York, Raven Press.: 241-250.
- Mindham RH. (1970) Psychiatric symptoms in Parkinsonism. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 33:188-191.
- Mohr E., Fabbrini G., Rggieri S., Fedio P. y Chase T. (1987) Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in Parkinsonian patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 50:1192-1196.
- Moore RY. (1987) Parkinson's disease-A new therapy?. The New England Journal of Medicine, 316:872-873.
- Mortimer J., Hansch E., Pirozzolo F. y Webster D. (1982) Continuum of intellectual deficit in Parkinson disease. Annual of Neurology, 12:402-403.
- Ohye C. (1987) Neural circuits involved in Parkinsonian motor disturbance studied in monkeys. European Neurology, 26:41-46.
- Olson L., Backlund ED., Gerhardt G., Hoffer B., Lindvall O., Rose G., Seiger A. y Stromberg I. (1986) Nigral adrenal grafts in Parkinsonism: Recent basic and clinical studies. En: Yahr D. y Bergmann KJ. (Eds.) Advances in Neurology. V. 45. New York, Raven Press.:85-94.
- Olson L. y Malmforms T. (1970) Growt characteristics of adrenergic nerves in the adult rat. Fluorescence, histochemical and 3-H-Noradrenaline uptake studies using tissue transplantaion to the

anterior chamber of the eye. Acta Physiologica Scandinavica, Suppl. 348:1.

Osterrieth P. (1944) Le test de copie d'une figure complexe. Archives de Psychologie, 30:206-356.

Ostrosky F., Canseco E., Quintanar L., Navarro E., Meneses S. y Ardila A. (1985) Sociocultural effects in neuropsychological assessment. International Journal of Neurosciences, 27:53-66.

Ostrosky F., Quintanar L., Meneses S., Canseco E., Navarro E. y Ardila A. (1986) Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. Revista de Investigación Clínica, 38:37-42.

Ostrosky-Solis F., Quintanar L., Madrazo I., Drucker-Colin R., Franco-Bourland R. y León-Meza V. (1988) Neuropsychological effects of brain autograft of Adrenal Medulary tissue for the treatment of Parkinson's disease. Neurology, 38:1442-1450.

Ostrosky F., Madrazo I., Drucker-Colin R. y Quintanar L. (en prensa) Ardila A. y Ostrosky F. (Eds.) Perspectives in the study of brain organization of language and cognitive processes. New York, Plenum Publishing Corporation.

Pallis CA. (1971) Parkinsonism: Natural history and clinical features. British Medical Journal, 3:683-690.

Perlow M. (1987) Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. Neurosurgery, 20:335-342.

Perlow M., Freed W., Hoffer B., Seiger A., Olson L. y Wyatt R. (1979) Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of Nigrostriatal Dopamine system. Science, 204:643.

Pirozzolo FJ., Hansch C. y Mortimer J. (1982) Dementia in Parkinson's disease: Neuropsychological analysis. Brain and Cognition, 1:71-83.

Pollock M. y Hornabrook RW. (1966) The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. Brain, 89:429-448.

Prichard JS., Schwab RS. y Tilman WA. (1951) The effects of stress and the results of medication in different personalities with Parkinson's disease. Psychosomatic Medicine, 13:106-111.

Quintanar L. Ostrosky F., Canseco E. y Ardila A. (1988) Detección de daño cerebral en población hispanoparlante a través de la evaluación neuropsicológica. Revista de Investigación Clínica, 40:379-384.

Reitan RM. y Bell TJ. (1971) Intellectual and cognitive functions in Parkinson's disease. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 37:364-369.

Riklan M. y Diller L. (1961) Visual motor performance before and after chemosurgery of the basal ganglia in Parkinsonism. Journal of Nervous and Mental Disease, 132:307-314.

Riklan M. y Levita E. (1970) Psychological studies of thalamic lesions in humans. The Journal of Nervous and Mental Disease, 150:251-265.

Robins AH. (1976) Depression in patients with Parkinsonism. British Journal of Psychiatry, 128:141-145.

Rosvold HE. (1972) The frontal lobe system: cortical-subcortical interrelationships. Acta Neurobiological Experimentales, 32:439-460.

Roth RM. y Bunney BS. (1976) Interaction of cholinergic nervous with other chemically defined neural systems in the CNS. En: Goldberg, AM. y Hanin I. (Eds.) Biology of cholinergic function. New York, Raven Press.: 379-394.

Samra K., Riklan M., Levita E. y Cooper I. (1971) Psychological correlates of anatomically verified thalamic lesions in parkinsonians. The Journal of Nervous and Mental Disease, 152:96-105.

Selby G. (1967a) Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part 1. A critical review. Journal of Neurological Sciences, 5:315-342.

Selby G. (1967b) Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part 2. An analysis of results in a series of 303 patients (403 operations). Journal of Neurological Sciences, 5:343-375.

Sharpe MH., Cermak SA. y Sax DS. (1983) Motor planning in Parkinson patients. Neuropsychologia, 21:455-462.

Smith A. (1984) Early brain damaged. V. 1: Researches orientations and clinical observations. New York, Academic Press.:299-324.

Smythies JR. (1967) The previous personality in Parkinsonism. Journal Psychosomatic Research, 11:169-171.

Taylor AE., Saint-Cyr JA. y Lang AE. (1986) Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. Brain, 109:845-883.

Taylor AE., Saint-Cyr JA., Lang AE. y Kemmy FT. (1986) Parkinson's disease and depression. A critical re-evaluation. Brain, 109:279-292.

Teuber HL. y Proctor F. (1964) Some effects of basal ganglia lesions in subhumans primates and man. Neuropsychologia, 2:85-93.

Tsvetkova LS. (1978) La reeducación del lenguaje la lectura y la escritura. Barcelona, Ed. Paidós.

Uhl GR., Hedreen JC. y Price DL. (1985) Parkinson's disease: Loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions. Neurology, 35:1215-1218.

Van Woert M. (1976) Parkinson's disease, tardive dyskinesia and Huntigton's chorea. En: Goldberg A. y Hanin I. (Eds.) Biology of cholinergic function. New York, Raven Press. 583-601.

Villardita T., Smirni P., Le Pera F., Zappala G. y Nicoletti F. (1982) Mental deterioration, viso-perceptive disability and constructional apraxia in Parkinson's disease. Acta Neurologica Scandinavica, 66:112-120.

Warburton JW. (1967) Depressive symptoms in Parkinson patients refered for thalamotomy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 30:368-370.

Webster DD., Mortimer JA. y Kuskowski MA. (1986) Long-term effect of levodopa on progression of Parkinson's disease. En: Yahr MD. y Bergmann KJ. (Eds.) Advances in Neurology. V. 45. New York, Raven Press.:473-476.

Weschler D. y Stone C. (1945) Weschler Memory Scale. New York, Psychological Corp.

Whitehouse PJ. (1986) Clinical and neurochemical consequences of neural loss in the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Alzheimer disease. En: Yahr D. y Bergmann KJ. (Eds.) Advances in Neurology. V.45. New York, Raven Press.: 393-397.

Wisniewski HM. (1985) Progressive supranuclear palsy. En: Frederiks JAM. (Ed.) Handbook of Clinical Neurology. V.2 (46) Neurobehavioral disorders. New York, Elsevier Science Publishers.: 301-303.