



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES

"CORRELATOS ENTRE LA EVALUACION NEUROPSI-
COLOGICA Y LOS POTENCIALES RELACIONADOS A
EVENTOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON".

TESIS CON
FALLA DE OREJA

T E S I S

Que para obtener el Título de:

LICENCIADO EN PSICOLOGIA

Presenta:

CLAUDIA GARCIA DE LA CADENA RAMIREZ

Asesor de Tesis:

DRA FEGGY OSTROSKY-SOLIS



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 está 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.

I N D I C E

RESUMEN.....	1
1.- INTRODUCCION.....	2
2.- ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	5
2.1 CUADRO CLINICO (sintomatología).....	5
2.1.1 EDAD DE APARICION.....	8
2.1.2 ETIOLOGIA.....	8
2.1.3 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	11
3.- PATOFISIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	14
3.1 ANATOMIA DE LOS GANGLIOS BASALES.....	14
3.2 CONEXIONES DEL ESTRIADO.....	18
3.2.1 INTERACCIONES CORTICO-SUBCORTICALES.....	22
3.2.2 PATOLOGIA.....	24
3.3 NEUROQUIMICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	26
3.3.1 DOPAMINA.....	27
3.3.2 DEGRADACION.....	27
3.3.3 DISTRIBUCION CEREBRAL.....	29
3.3.4 EFECTOS INHIBIDORES Y EXCITADORES DE LA DOPAMINA.....	32
4.- TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	37
4.1 CIRUGIA ESTEREOTAXICA.....	37
4.2 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO.....	38
4.3 TRANSPLANTES CEREBRALES.....	42
5.- CARACTERISTICAS NEUROPSICOLOGICAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	49
5.1 DEMENCIA (definición).....	50
5.1.1 DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	51
5.2 CAMBIOS COGNITIVOS ESPECIFICOS.....	53
5.3 TRASTORNOS AFECTIVOS Y DEPRESION.....	60
6.- HALLAZGOS ELECTROFISIOLOGICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	
6.1 POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS.....	66
6.2 EL COMPONENTE P300.....	69
6.3 LA ONDA P300 Y SUS CORRELATOS COGNITIVOS.....	71
6.3.1 P300 Y PROBABILIDAD DEL ESTIMULO.....	71
6.3.2 P300 Y EXPECTACION.....	73
6.3.3 P300 Y MEMORIA.....	74

6.3.4	P300, DETECCION DE LA SEÑAL Y DECISION ACERTADA..	77
6.3.5	P300 Y REFLEJO DE ORIENTACION.....	76
6.3.6	P300 Y EVALUACION DE ESTIMULOS.....	78
6.3.7	P300 Y SIGNIFICADO DEL ESTIMULO.....	80
6.3.8	EL P300 COMO UN CRONOMETRO MENTAL.....	82
6.4	TIPOS DE P300.....	84
6.5	MECANISMOS NEURONALES.....	86
6.6	P300, ENVEJECIMIENTO Y DEMENCIA.....	88
6.7	P300 Y PACIENTES PSIQUIATRICOS.....	96
6.8	CONCLUSIONES GENERALES DEL P300.....	99

7.- DESARROLLO DE LA INVESTIGACION.....100

7.2	METODO.....	100
-	SUJETOS.....	100
-	MATERIAL.....	101
-	PROCEDIMIENTO.....	103
-	ANALISIS DE LA SEÑAL.....	106
-	ANALISIS ESTADISTICO.....	107
-	RESULTADOS.....	108
-	DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	118
-	REFERENCIAS.....	126

R E S U M E N

Entre los potenciales relacionados a eventos tardíos, el componente P300 se ha asociado con mecanismos neuronales que subyacen diversos procesos psicológicos tales como la toma de decisión, memoria, resolución de incertidumbre, etc. Diversos estudios han intentado cuantificar el grado y la naturaleza de las alteraciones en la enfermedad de Parkinson (E.P), pero la evaluación clínica de los trastornos en esta enfermedad pueden contaminarse y/o confundirse por el tipo y grado de los trastornos motores; por lo tanto, la significancia clínica del P300 es relevante ya que pocos estudios han analizado de manera detallada los factores cognitivos específicos que están asociados con este componente. Para ello, se estudiaron 13 pacientes con E.P. neuropsicológica y electrofisiológicamente. Para la evaluación neuropsicológica se empleó una batería de pruebas que evalúan atención, memoria y cognición. Para la evaluación electrofisiológica se empleó el paradigma clásico para producir la onda P300. A través de unos audifonos, se presentaron binauralmente tonos de 100 y 1000 Hz presentando un total de 400 estímulos, 320 frecuentes y 80 infrecuentes. Se registraron las zonas F3, F4 y Pz, referidas a ambos mastoides cortocircuitados, además se monitorearon los movimientos oculares. Se encontró una correlación significativa entre la latencia y la amplitud del P300 con diversas pruebas que involucran almacenamiento y recuperación de la información. Se discuten los resultados en términos de la participación y la asociación del P300 con procesos mnésicos.

1.- INTRODUCCION

La Enfermedad de Parkinson (E.P.) es un síndrome neurológico degenerativo que se caracteriza por la presencia de una pérdida gradual de la función motora, con temblor, rigidez, aquinesia, bradiquinesia, pérdida de los reflejos posturales y alteraciones en la marcha que conduce al paciente progresivamente a una invalidez. Los trastornos cognoscitivos forman parte de la sintomatología clínica de esta enfermedad; estos trastornos pueden presentarse en grado variable, en algunos pacientes se observan cambios cognoscitivos específicos, mientras que en otros se ha encontrado la presencia de un cuadro demencial.

Diversos estudios han intentado cuantificar el grado y la naturaleza de las alteraciones cognoscitivas en la E.P., sin embargo, la evaluación clínica de los trastornos cognoscitivos en estos pacientes pueden contaminarse y/o confundirse por el tipo y el grado de los trastornos motores, especialmente en las mediciones que evalúan el funcionamiento cognoscitivo en función de la rapidez con que el paciente produce la respuesta.

Los adelantos en las técnicas computacionales, han permitido el desarrollo de técnicas neurofisiológicas no invasivas, como son los potenciales relacionados a eventos (PRE) endógenos, que se han asociado con procesamiento de información. Entre los PRE auditivos endógenos el P300 se ha asociado con mecanismos

neuronales que subyacen procesos psicológicos como la memoria, toma de decisión, resolución de incertidumbre, etc.

Las implicaciones clínicas del componente P300 no son claras, algunos estudios han reportado una latencia significativamente prolongada en pacientes con demencia; sin embargo, en estos estudios la clasificación de demencia se ha dado con base en escalas globales de deterioro como el Mini Mental State Examination (MMS) que se administra en 5 ó 10 minutos y que incluye únicamente once reactivos en los que se explora: orientación en tiempo y espacio, memoria de dígitos, deletrear al revés una palabra, memoria de tres palabras, repetir frases, reproducir dibujos y leer y escribir oraciones. El puntaje en cada uno de estos reactivos se suma y se obtiene un puntaje global que, si es mayor de 24 se clasifica como demencia.

Debido a que en estas escalas se obtiene un puntaje global; estos estudios no permiten un análisis detallado de los procesos cognoscitivos con los que se asocia la latencia y el voltaje del P300. El propósito del presente trabajo, fue establecer en una población con E.P., en la que se han demostrado trastornos cognoscitivos, la correlación que existe entre la latencia y el voltaje del componente P300, con una batería de pruebas neuropsicológicas en la que se explora: Funciones motoras, fluidez verbal, atención dirigida, conocimiento somatosensorial, memoria lógica, auditiva y visual, procesos cognoscitivos y

depresión.

El trabajo de tesis esta organizado de la siguiente forma:

El primer capítulo describe las características clínicas de la E.P., su posible etiología y el diagnóstico diferencial de ésta.

En el capítulo dos, se desarrolla la anatomía, patofisiología y neuroquímica de la E.P., con el fin de intentar ubicar que estructuras intervienen en esta enfermedad, así como explicar los mecanismos bioquímicos involucrados en la sintomatología.

En el capítulo tres, se analizan los avances, beneficios y desventajas de las técnicas terapéuticas que se han utilizado en la E.P. como son: la cirugía estereotáxica, el tratamiento farmacológico y la técnica experimental de los trasplantes cerebrales.

En el capítulo cuatro, se describen los estudios neuropsicológicos en pacientes con E.P., desde los cambios globales caracterizados por cuadros demenciales, hasta las alteraciones cognitivas específicas.

En el capítulo cinco, se describe la onda P300 y sus correlatos cognitivos y en el capítulo seis se expone la metodología que se utilizó, los resultados obtenidos y se discuten los hallazgos encontrados.

2.- LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La E.P. es un síndrome neurológico degenerativo, que se caracteriza por una pérdida gradual de la función motora, con temblor, rigidez, aquinecia, pérdida de los reflejos posturales y alteraciones en la marcha, que conducen al paciente progresivamente a una invalidez. Otras manifestaciones de este síndrome, incluyen alteraciones del sistema autónomo, depresión y demencia (Adams y Victor, 1985).

2.1. CUADRO CLINICO (Sintomatología)

El temblor en la E.P. es rítmico, con una frecuencia de 3 a 5 Hz y se manifiesta principalmente en manos, tobillos y cabeza; se presenta al estar en reposo, con tendencia a desaparecer cuando se inicia un movimiento voluntario, pero reaparece con la continuación de éste. El temblor provoca dificultades para realizar actividades cotidianas y se agrava con la tensión nerviosa y con el cansancio.

La rigidez muscular está presente en casi todos los grupos musculares, tanto en flexores como en extensores, los músculos se muestran firmes y tensos de manera continua; siendo más marcado en los músculos que mantienen una postura flexionada, como los del tronco y de los miembros. Esta rigidez le da al paciente una postura característica con inclinación del cuerpo hacia adelante

y una flexión ligera de rodillas, cadera, cuello y hombros. Por la rigidez también se afectan los músculos más pequeños de la cara, lo que provoca una expresión facial hipomímica ó como de "máscara" carente de toda expresión. Las hendiduras parpebrales son habitualmente más grandes que lo normal y el parpadeo es poco frecuente (Adams y Victor, 1985).

Los pacientes con E.P. también presentan una incapacidad para efectuar los ajustes posturales necesarios para apoyarse, inclinarse, enderezarse y pasar de una posición a otra. La pérdida de los reflejos posturales normales, contribuye a una alteración del equilibrio, que se hace evidente cuando los pacientes están parados y con un simple empujón tienden a caerse y, en etapas más avanzadas caen espontáneamente. Estos trastornos no son el resultado de debilidad y no están relacionados con anomalías posturales debidas a deficiencias de la propiocepción ó de las funciones laberínticas y visuales; que son los elementos principales que controlan el enderezamiento y la postura normal de la cabeza y el cuello (Adams y Victor, 1985).

La aquinecia consiste en una dificultad para iniciar ó terminar un movimiento y la bradiquinesia se relaciona con la lentitud en su ejecución. En los pacientes los movimientos habituales como por ejemplo tomar un vaso con agua y llevárselo a la boca, son muy reducidos y el tiempo para efectuarlos es más largo. A fuerza de voluntad el individuo puede llevar a cabo todos estos movimientos, de modo que las dificultades no se deben

a debilidad (paresia) ni a apraxia.

El control fino del movimiento está severamente alterado, con compromiso en la coordinación y ausencia de mímica. La voz pierde su entonación y prosodia apareciendo un lenguaje disártrico.

A medida que la enfermedad avanza, se manifiesta una marcha a pasos pequeños, con dificultad para empezar a caminar y para detener la marcha una vez iniciada.

Los trastornos cognoscitivos forman parte de la sintomatología clínica de la E.P.; estos trastornos pueden presentarse en grado variable. En algunos pacientes se han reportado trastornos cognoscitivos específicos (Pirozzolo y cols., 1982; Matison y cols., 1982; Villardita y cols., 1982; Mortimer y cols., 1982; Taylor y cols., 1986; Taylor, Saint-Cry y Lang, 1987), mientras que en otros, se ha notado la presencia de un deterioro más generalizado como un cuadro demencial (Lieberman y cols., 1979; Boller y cols., 1980; Gaspar y Gray, 1984). La depresión ha sido frecuentemente asociada con la E.P., pero los reportes acerca de su incidencia son controvertidos y varían entre un 20% y un 60% (Mayeux y cols., 1981).

Entre las alteraciones del sistema autónomo, se incluyen un excesivo flujo de saliva, seborrea y sudoración (Adams y Victor, 1985).

Como la mayoría de las enfermedades degenerativas, la E.P. tiene un comienzo insidioso, es decir, que surge después de un periodo prolongado de funcionamiento normal, pero tiene un

caracter gradual y progresivo que puede prolongarse varios años ó hasta décadas.

2.1.1. EDAD DE APARICION

Es frecuente que la enfermedad comience entre los 40 y los 70 años, se manifiesta en la mayoría de los casos en la sexta y séptima década de la vida (Cummnings, 1986), aunque en un porcentaje pequeño aparece antes de los 30 años. (Adams y Victor, 1985). Se presenta en todos los países afectando a todos lo grupos étnicos y a todas las clases socioeconómicas. La duración promedio de la enfermedad es de ocho años (con un rango de 1 a 30 años) y la muerte esta asociada generalmente con neumonía, infecciones del tracto urinario ó patologías no relacionadas con la enfermedad tales como trastornos cardiovasculares ó cáncer (Cummins y Benson, 1981).

2.1.2. ETIOLOGIA

Las enfermedades degenerativas, por su naturaleza parecen desarrollarse sin vinculación con antecedentes conocidos y su expresión sintomática sólo es evidente cuando el grado de pérdida neuronal alcanza o supera el "factor de seguridad" para este sistema, esto es, la E.P. se manifiesta cuando existe una disminución del 80% de las células dopaminérgicas en la sustancia nigra; no se sabe la razón por la cual existe esta disminución, pero se han postulado dos hipótesis que podrían explicar la

etiología de la E.P. La primera, sugiere que los procesos están genéticamente programados y se basa en estudios que reportan una alta incidencia familiar (Pollock y Hornabrook, 1966). Aunque investigaciones recientes (Ward y cols., 1983) no apoyan esta hipótesis; ya que de 12 parejas de gemelos monocigóticos, ninguna fue concordante con la E.P. La otra hipótesis se relaciona con un proceso medioambiental; estudios recientes, reportaron que una neurotoxina llamada 1-metil,4-fenil-1.2.3.6. tetrahidropeptidina (MPTP) parecida químicamente a los opiáceos sintéticos produce un síndrome parkinsoniano en humanos (Langston y cols., 1983) y en animales (Forno y cols., 1986) que tiene características patológicas muy parecidas a la E.P. idiopática. Estos hallazgos postulan que la enfermedad es producto de una exposición subclínica a agentes tóxicos, pero actualmente la edad es el único "factor de riesgo" que está asociado con el inicio de la E.P.

Estudios en sujetos normales de edad avanzada, reportan que el principal sistema afectado es el sistema dopaminérgico nigroestriatal, por lo que aparentemente este sistema es muy sensible al proceso de envejecimiento y/o a las neurotoxinas. Carlsson y Winblad (1960) fueron los primeros en señalar que existe una disminución gradual en las concentraciones de dopamina estriatal durante la vida, con una pérdida aproximada entre el 5 y 8 % en cada década (Adams y Victor, 1985).

Calne y Langston (1983) proponen que la sustancia nigra se

encuentra dañada como resultado de un factor medioambiental en etapas tempranas de la vida, misma que origina una pérdida gradual de neuronas dopaminérgicas; esta muerte neuronal es asintomática hasta haberse perdido más del 80 % de dopamina estriatal.

Ricaurte y cols. (1985) reportaron que los efectos de MPTP son diferentes en relación a la edad, en este estudio inyectaron MPTP en animales viejos y jóvenes, observando una ligera degeneración neuronal en animales jóvenes a diferencia de una muerte neuronal importante en animales viejos; con estos resultados se pone en evidencia que la edad juega un papel relevante en la degeneración neuronal (Pearce, 1989).

Se sabe que el MPTP es probablemente una protoxina, que junto con la MAO B se convierte en un metabolito tóxico denominado MPP+, recientemente se encontró que sustancias como la MAO B se incrementan con la edad; este mecanismo no se conoce todavía, pero se cree que esto facilita la acción nociva de esta neurotoxina (Pearce, 1989).

Hace poco se descubrió una enfermedad muy parecida a la E.P. llamada esclerosis amiotrófica lateral ó Parkinsonismo-Demencia (ALS/PD), llamada complejo de Guam. Los primeros estudios indicaron la participación de un agente medioambiental en la enfermedad. Spencer y cols. (1987) mostraron evidencia de la presencia de un aminoácido excitatorio (BMAA), que se encuentra en la planta Cicad; la cual se usa como raíz comestible en Guam y

que induce algunas características neuropatológicas del complejo ALS/PD en primates después de su ingestión crónica. También se ha postulado que la ingesta de una neurotoxina cuyo efecto es de latencia larga, puede ser la causa de la E.P. (Lewin, 1987).

2.1.3. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La E.P. es una entidad neurológica muy frecuente; existe una serie de padecimientos que pueden dar lugar a síntomas muy parecidos.

El síndrome completo tal como lo describió originalmente James Parkinson, suele presentarse como una enfermedad idiopática y para ella se reserva el nombre de parálisis agitante (Bowman y Rand, 1985). Los síntomas parkinsonianos pueden aparecer en otros trastornos; por ejemplo los cambios isquémicos provocado por arterioesclerosis, producen un Parkinsonismo arterioesclerótico, que en la mayoría de los casos se presenta después de una crisis de apoplejía. También lo ocasiona la parálisis pseudobulbar que tiene su origen en infartos lagunares.

Alrededor de la Primera Guerra Mundial en 1917-1926 apareció una epidemia de encefalitis letárgica (conocida como encefalitis de Von Economo), que se extendió por Europa Occidental y los Estados Unidos, dejando con secuelas a un gran número de personas. En estos pacientes, el cuadro clínico se caracteriza por una gran variedad de trastornos neurológicos (comportamiento psicopático, tics, espasmo, crisis oculogiras y otros trastornos

motores localizados, arritmias respiratorias, hiperfagia, alteraciones en movimientos y posturas); estos síntomas diferencian a esta enfermedad de la descrita por James Parkinson.

El temblor senil es un síntoma que aparece en algunos pacientes y que puede confundirse con la E.P., sin embargo, este es un temblor fino y rápido que se acompaña de movimientos voluntarios y desaparece cuando el miembro está en reposo.

En pacientes con síndrome de hidrocéfalo de baja presión y en las depresiones tardías, se puede observar pobreza de movimientos, postura fija, marcha rígida y desequilibrada (Adams y Victor, 1985).

Un síndrome de Parkinson de comienzo rápido, asociado con enfermedades médicas, puede sugerir la presencia de efectos fenotiazínicos. La reserpina administrada para la hipertensión, las drogas tranquilizantes, los antidepresivos y los antipsicóticos (haloperidol) etc., provocan una leve máscara facial, rigidez del tronco y miembros, ausencia de balanceo de los brazos, temblor fino de las manos y lenguaje arrastrado. También la intoxicación crónica con manganeso provoca síntomas parecidos a la E.P., así como, el síndrome inducido por trauma, como el que se observa en boxeadores. En la tabla I se presenta un cuadro con patologías que pueden reflejar síntomas parecidos a los de la E.P.

Tabla I. Muestra las posibles patologías que pueden ser confundidas con la enfermedad de Parkinson (Cummings y Benson, 1983).

<p>Desórdenes degenerativos Parálisis agitante Parálisis supranuclear progresiva Degeneración nigroestriada Síndrome de Shy-Drager Esclerosis amiotrófica lateral-Parkinsonismo Demencia (ALS/PD). Enfermedad de Huntington (rigidez) Calcificación idiopática de los ganglios basales. Síndrome de Hallervorden-Spatz. Atrofia Olivopontocerebelosa</p>	<p>Enfermedades infecciosas E.P. Postencefalica. Otras encefalitis virales (raras) Enfermedad de Crutzfeld-Jakob</p>
<p>Agentes Tóxicos Fenotiazinas Butirofenonas Reserpina Metildopa Litio Manganeso Fosfatos orgánicos Disulfido de carbono Mercurio Monóxido de carbono</p>	<p>Desórdenes vasculares Parkinsonismo arterioesclerótico.</p> <p>Desórdenes bioquímicos Deficiencia de Taurina</p> <p>Condiciones metabólicas Hipoparatiroidismo Hipotiroidismo</p> <p>Condiciones diversas Hidrocefalea con presión normal Neoplasias en ganglios basales Demencia pugilística</p> <p>Síndromes psiquiátricos Depresión con enlentecimiento psicomotor Esquizofrenia con catatonía.</p>

Los síndromes parkinsonianos son diferentes a la E.P. típica, porque difieren clínicamente y porque patológicamente ninguna de estas condiciones involucran la aparición de cuerpos de Lewy (estructuras citoplasmáticas y eosinofílicas), característicos en la E.P. (Forno y cols., 1986; Adams y Victor, 1985).

3.-PATOFISIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

3.1 ANATOMIA DE LOS GANGLIOS BASALES

En el control motor intervienen tres estructuras principales: la corteza cerebral, los ganglios basales y el cerebelo (Noback, 1981).

Los ganglios basales son una masa de núcleos subcorticales que se derivan del telencéfalo. Las estructuras que lo conforman son: el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido y el complejo nuclear amigdalino. El núcleo caudado, el putamen y el globo pálido constituyen el llamado cuerpo estriado. Aunque, algunos autores denominan al putamen y al globo pálido como núcleo lentiforme o lenticular (Carpenter, 1981; Noback, 1981) (Ver fig 1).

La clasificación asignada a los ganglios basales, se basa principalmente en la relación que tienen estas estructuras con funciones somáticas y motoras.

Por razones embriológicas en su disposición espacial, el neostriado es una entidad anatómica y funcional parcialmente separada; el caudado es un gran núcleo con una elongación arqueada de masa celular gris que se extiende a lo largo del ventrículo lateral. Consiste en una parte rostral alargada llamada cabeza, la cual se ubica dorsolateral al tálamo muy cerca de la pared del ventrículo lateral, el cuerpo se encuentra en la parte superior del tálamo y la cola, se extiende a lo largo del borde dorsal del tálamo, siguiendo la curvatura del asta inferior

del ventrículo lateral y del lóbulo temporal, para llegar a la región del complejo nuclear amigdalino (Noback, 1981, Carpenter, 1981).

El núcleo lentiforme (globo pálido y putamen) tiene el tamaño y la forma de una nuez y en corte transverso aparece como acufiado con un ápice directamente medial. Esta masa nuclear está ubicada entre la cápsula interna y externa.

El putamen es la parte lateral de los ganglios basales, se localiza entre la lámina medular lateral del pálido y la cápsula externa. La parte rostral del putamen es continua con la cabeza del núcleo caudado.

La estructura más medial del núcleo lentiforme, es el globo pálido y consiste en dos segmentos separados por la lámina medular medial. El globo pálido aparece de un color tenue y homogéneo; su borde medial está conformado por fibras largas de la rama posterior de la cápsula interna. Sus células son todas similares, tienen un cuerpo celular grande, dendritas delgadas y un axón largo; en su mayoría son de tipo motor y sus axones forman el sistema de fibras eferentes del cuerpo estriado.

El caudado y el putamen desde un punto de vista morfológico y funcional tienen un patrón estructural característico. Sus células son de dos tipos: células pequeñas, redondas, fusiformes, y células multipolares con grandes axones mielinizados, que predominan en una proporción de veinte a una; sus axones terminan

en el neocórtex o pasan medialmente al globo pálido. Sus células multipolares se proyectan a dos segmentos del globo pálido y a la parte reticular de la sustancia negra (Noback, 1981; Carpenter, 1981).

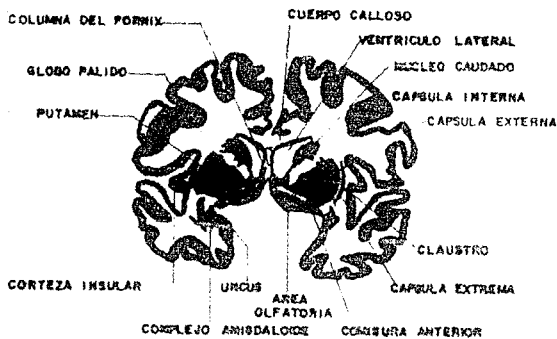


Fig. 1 Esquemática de los ganglios basales, corte coronal. Se puede observar las estructuras principales que conforman a los ganglios basales (tomado de Noback, 1981).

El complejo nuclear amigdalóide, es una masa gris, ubicada en la parte dorso-medial del lóbulo temporal, que delimita el uncus. Se ubica dorsolateral a la formación hipocámpal y rostral hacia el extremo del asta inferior del ventrículo lateral; forma parte integral del sistema límbico, sin embargo, hasta hace poco no se había definido claramente su participación en el control motor, pero recientemente se reporta la existencia de proyecciones amigdaló-neoestriadas distribuidas en un patrón específico, lo que sugiere una parte límbica y otra no límbica. Este complejo lleva fibras al borde medial del caudado y al tálamo (Carpenter, 1981).

Otra estructura que está involucrada en el funcionamiento de los ganglios basales es la sustancia nigra; ésta se localiza a lo largo del mesencéfalo y se divide en dos partes:

1) la pars reticulata, área que se caracteriza por una baja densidad celular y;

2) La pars compacta llamada así por tener una alta densidad celular. Muchas de las células en esta estructura contienen melanina, que es un pigmento negro, que da a la estructura una apariencia negra; las células compactas con o sin pigmento contienen altas concentraciones de dopamina. La vía de entrada a la sustancia nigra proviene primariamente del estriado y de los núcleos subtalámicos.

3.2 CONEXIONES DEL ESTRIADO

Los ganglios basales reciben fibras topográficamente organizadas de todas partes de la corteza cerebral, así como de la sustancia nigra, núcleos intralaminares del tálamo, partes de la amígdala y del núcleo dorsal del rafe y del locus coeruleus.

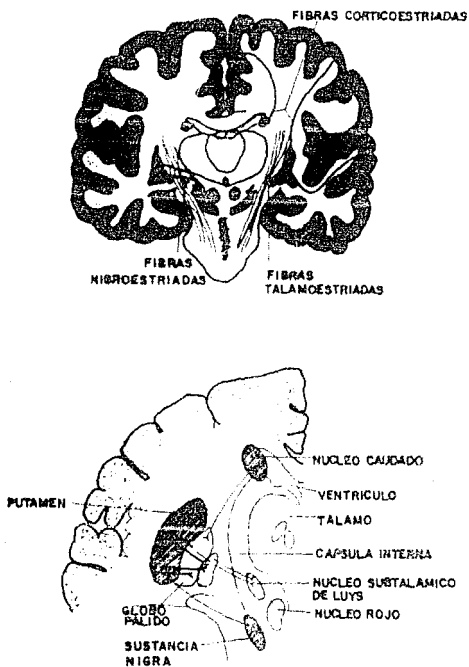
Las fibras aferentes más importantes del cuerpo estriado son:

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

Las fibras tálamo-estriadas se proyectan del diencefalo al estriado a través del núcleo tálamo-intralaminar; un gran número de estas fibras se originan del parafascículo centromedial del complejo nuclear y atraviesan la cápsula interna y el putamen; (Carpenter, 1981) estas fibras son de tipo excitatorio (Fohnum y cols., 1981).

Las fibras nigro-estriatales se originan en la zona compacta de la sustancia nigra, proyectándose a la cabeza del núcleo caudado. Las fibras de parte posterior de la zona compacta se dirigen al putamen; existiendo una correspondencia entre las partes laterales de la sustancia nigra y las regiones dorsales del putamen, así como de la parte dorsal de la sustancia nigra a las regiones ventrales del putamen y la parte ventral de la sustancia nigra a la parte dorsal del caudado (Noback, 1981) (Ver fig 2).

Fig. 2 Esquemas de las principales fibras aferentes y eferentes del estriado. En la figura de arriba se pueden observar las tres principales vías aferentes del estriado y en el de abajo se observan la fibras eferentes de manera esquemática (tomado de Noback, 1981).



Otras fibras aferentes que llegan al neocórtex, incluyen proyecciones que se originan en la protuberancia, en la sustancia reticular mesencefálica, en el núcleo accumbens y en el locus coeruleus; también reciben proyecciones ipsilaterales del núcleo subtalámico.

El otro sistema de fibras eferentes del cuerpo estriado son las siguientes:

Las fibras estriopálidas que están organizadas en secuencia dorsoventral y rostrocaudal y se radian hacia diversas zonas 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 estrionigras están topográficamente organizadas y predominan en la pars reticulata (Szabo citado en Carpenter, 1981). Las fibras de la cabeza del núcleo caudado se proyectan a la parte rostral de la sustancia nigra.

Se ha demostrado que existen altas concentraciones de ácido glutámico decarboxilasa (GAD) y GABA en la sustancia nigra de mamíferos; por lo que, se cree que el GABA en las fibras estrionigras funciona como un neurotransmisor inhibitorio para la sustancia nigra.

Otro clase de fibras en el estriado son las conexiones palidales, que están compuesta por fibras palidales aferentes. Estas fibras son conexiones entre el núcleo caudado y el putamen;

se distribuyen en ambos segmentos del globo pálido de manera organizada. A continuación se revisarán las más importantes:

Las fibras subtálamo-palidales se proyectan ventrolateralmente a través de la cápsula interna para entrar al segmento medial del globo pálido y a las partes centrales del segmento rostral y lateral adyacentes al putamen.

El sistema de fibras palidofugas representa el principal sistema eferente del cuerpo estriado. Los impulsos son proyectados al globo pálido y se transmiten por un intrincado sistema de fibras palidofugas.

Las fibras palidofugas pueden ser divididos en cuatro grupos:

- 1) El ansa lenticular, compuesta de fibras que atraviesan la porción lateral del segmento medial del globo pálido.

- 2) Las fibras del fascículo lenticular nacen de la división interna del globo pálido en su porción más dorsal y dirección medial.

- 3) Las fibras pálido-tegmental se originan en la parte media del globo pálido y se proyectan al núcleo pedúnculo-protuberancial, que a su vez recibe fibras de la corteza motora, de la sustancia nigra y de los núcleos subtalámicos.

- 4) Las fibras pálido-subtalámicas que se originan en el segmento lateral del globo pálido y se proyectan al núcleo subtalámico.

3.2.1 INTERACCIONES CORTICO-SUBCORTICALES

Se postulan dos circuitos entre los ganglios basales y los lóbulos frontales. Un circuito "motor" y uno "complejo" (Ostrosky-Solis y cols. 1989).

El circuito motor (ver fig 3) se dedica al control del movimiento e incluye al área sensoriomotora agranular, áreas corticales premotoras, al putamen, a la porción caudal del sistema eferente de los ganglios basales (cuerpo estriado, globo pálido, sustancia nigra y el tálamo) y a una vía de relevo diencefálica, vía núcleo ventral lateral, área motora y área motora suplementaria (áreas 5 y 7). Los núcleos subtalámicos y otras estructuras pedunculopontinas también participan en la regulación del circuito motor (DeLong, 1974; Adams y Victor, 1985).

El circuito complejo (ver fig 3) llamado también cognitivo; tiene una entrada topográficamente organizada de todas las áreas corticales de asociación al núcleo caudado. Transmite información a la porción rostral del sistema eferente de los ganglios basales, vía pálido-estriada, núcleos subtalámicos, sustancia nigra y los núcleos talámicos; lleva a cabo un relevo diencefálico vía núcleo ventral anterior y dorsomedial a los campos frontales oculares y a áreas frontales de asociación que están involucradas en operaciones cognitivas (Ostrosky-Solis y cols, 1989).

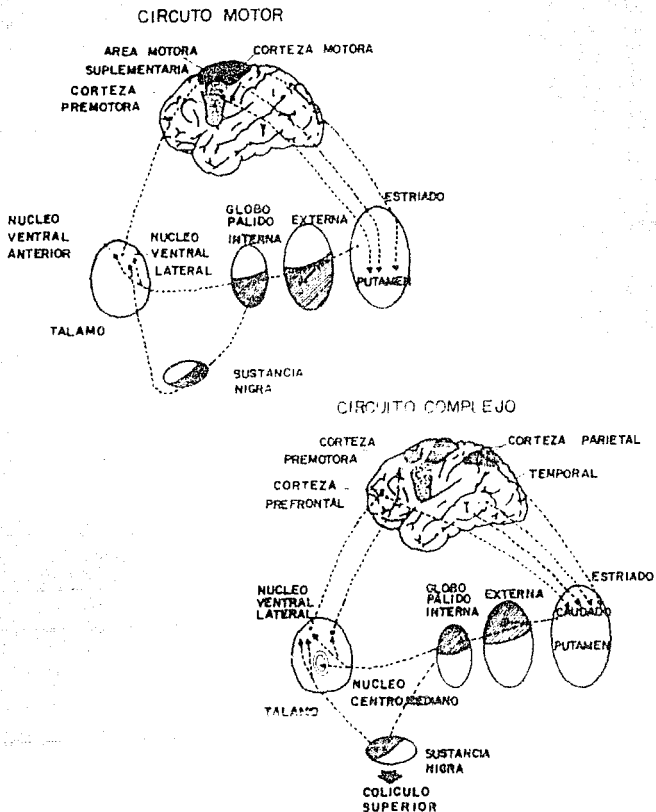


Fig. 3 Esquema de los circuitos motor y complejo, en el que se puede observar las proyecciones a las diferentes estructuras (tomado de Ostrosky y cols. 1989).

3.2.2 PATOFISIOLOGIA

El temblor, la rigidez y la bradiquinesia en los pacientes con E.P. se deben a la disminución de actividad dopaminérgica en el putamen (circuito motor). Se ha postulado que la pérdida de fibras pálido-corticales es la que origina el temblor y que la rigidez se relaciona con la pérdida de fibras estriado-palidales; todo ello está basado en autopsias realizadas en pacientes con E.P. en los que predominaban uno u otro de estos síntomas (Selby, 1967). Los síntomas de aquinesia y los defectos posturales y del equilibrio son síntomas derivados de la degeneración de los cuerpos celulares de la sustancia nigra (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

En modelos con monos, se proponen varios circuitos involucrados en el temblor y la rigidez. El responsable de la rigidez es el circuito estriado-pálido-tálamo-cortical, con una descendente de la corteza motora que involucra los núcleos ventral anterior y ventrolateral del tálamo y el responsable del temblor es el circuito cerebelo-rubro-tálamo-cortical y rubro-olivo-cerebelo-rubral (Ohye, 1967).

La deficiencia de dopamina en el núcleo caudado, afecta conductas que dependen del "circuito complejo" y los pacientes presentan una sintomatología frontal. La distribución de la dopamina residual dentro del estriado se vuelve crítica para las funciones cognoscitivas en términos de que afecta el circuito

fronto-caudado dentro del "círculo complejo" que finalmente, regresa la información procesada del núcleo caudado a la corteza prefrontal (Ostrosky-Solis y Madrazo en prensa).

Aparentemente, las lesiones en los diferentes sistemas neuronales no evolucionan secuencialmente sino que son aditivas o se potencian unas a otras en términos de su expresión funcional y de la gran variedad en extensión y grado de lesiones que se encuentran en la E.P., esto podría ser el substrato patológico para la amplia variedad de síntomas motores y cognoscitivos.

3.3 NEUROQUIMICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Con base en los resultados de investigación básica, Carlsson (1960) reportó que la dopamina constituye cerca de la mitad de las catecolaminas en el cerebro y que el 80% se encuentra localizada en los ganglios basales. Más tarde Hornykiewicz, (1973) realizó estudios postmortem en cerebros humanos y encontró que algunos cerebros de pacientes con E.P., presentaban una disminución importante de dopamina, noradrenalina y serotonina.

La enfermedad de Parkinson, fue uno de los primeros ejemplos documentados de una enfermedad cerebral con deficiencia específica de un neurotransmisor. Las alteraciones primarias que se han encontrado, se deben a una pérdida y atrofia de las células pigmentadas del tallo cerebral, en especial, las células dopaminérgicas de la zona compacta de la sustancia nigra y de otros núcleos subcorticales pigmentados como el locus ceruleus (Foix y Nicolesco, 1952; Forno y Alvard, 1971; Piekkien y cols., 1975; citados en Vigouret, 1980).

La severidad de los cambios en la sustancia nigra son paralelos a la reducción de dopamina en el estriado, además de que la pars compacta de la sustancia nigra contiene casi todos los cuerpos celulares dopaminérgicos; estos hallazgos sugieren que la vía nigroestriatal dopaminérgica es la que se encuentra principalmente afectada en la E.P.

La dopamina se sintetiza en el estriado, en las terminaciones

nerviosas de las neuronas dopaminérgicas, cuyos cuerpos celulares se encuentran en la sustancia nigra; en estas terminaciones nerviosas, se llevan a cabo procesos de captura y liberación de neurotransmisores en el espacio sináptico.

3.3.1 DOPAMINA

La dopamina (DA), consiste en un anillo de benceno con dos grupos hidroxílicos (denominado núcleo catecol) y una cadena lateral etilamínica. La dopamina es la catecolamina prototipo, es decir, que al llevarse a cabo cambios químicos enzimáticos, se producen las otras catecolaminas.

La DA se forma a partir de un aminoácido llamado tirosina y por la acción de una enzima denominada tirosina hidroxilasa (TH) se convierte en dihidroxifenilalanina (DOPA), que posteriormente es descarboxilada por la DOPA descarboxilasa (DC) produciendo finalmente DA (ver fig 4).

3.3.2 DEGRADACION

La degradación de la DA se lleva a cabo por dos vías diferentes: dentro del citoplasma neuronal, la DA experimenta una deaminación oxidativa produciendo el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), en donde interviene la monoaminoxidasa (MAO), enzima que se encuentra en las mitocondrias y que tiene como función descomponer todas las aminas libres en el citoplasma neuronal. Fuera de la célula la mayoría de la dopamina que no está fijada a

los receptores, es metilada para dar metoxitiramina (MT), con la intervención de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Ambos productos de degradación, posteriormente experimentan una nueva transformación enzimática, antes de originar el metabolito más importante de la DA, que es el ácido homovanílico (HVA) (Vigouret, 1980).

Parte de la dopamina liberada vuelve inalterada a la neurona presináptica por un mecanismo de retroalimentación negativa los autorreceptores controla la liberación de dopamina.

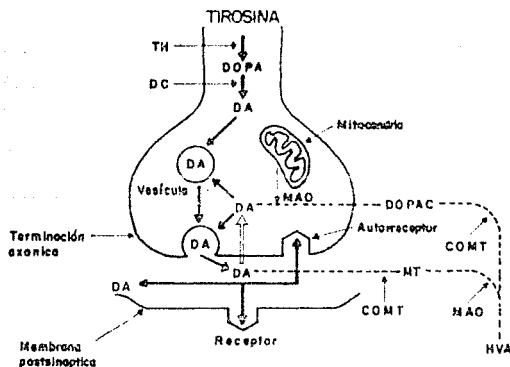


Fig. 4 Metabolismo de la dopamina (DA) en la terminación axónica y en la hendidura sináptica (tomado de Vigouret, 1980).

3.3.3 DISTRIBUCION CEREBRAL

La dopamina en el sistema nervioso central constituye más del 50% del contenido total de catecolaminas en la mayoría de los mamíferos. La distribución de neuronas dopaminérgicas en el cerebro se encuentra limitada; una mayor porción se localiza en la zona compacta de la sustancia nigra, de donde sus axones se extienden al neostriado que comprende al núcleo caudado y al globo pálido.

En el cerebro existen cuatro principales vías dopaminérgicas: 1) El sistema nigroestriatal, 2) El sistema mesocortical, 3) El sistema tuberoinfundibular y 4) El sistema mesolímbico (ver fig. 5).

Se sabe que el sistema nigroestriatal ésta conformado por cuerpos celulares dopaminérgicos en la zona compacta de la sustancia nigra. Sus axones se proyectan primariamente al neostriado y comprende al núcleo caudado, putamen y al globo pálido, estructuras del Sistema Nerviosos Central más ricas en dopamina.

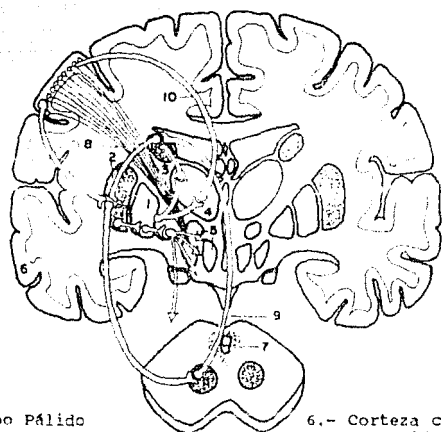
El sistema mesocortical está formado por cuerpos celulares que se localizan en el área ventral tegmental, zona adyacente a la pars compacta de la sustancia nigra involucrada en la E.P. (Javoy-Agud y Agud, 1980; Uhl, Hedreen y Price, 1985). Los axones de estas células se proyectan a núcleos del sistema límbico y a

ciertas áreas corticales como a la corteza prefrontal, área frontal y medial. La pérdida celular en este sistema produce una reducción del 19 % de la dopamina dentro de la convexidad lateral de la región prefrontal (Scatton, Rouquier, Javoy-Agid y Agid, 1982).

Existe otra vía dopaminérgica denominada sistema tuberoinfundibular que está formada por células localizadas en el núcleo arqueado de la eminencia media y proyectan sus axones al tallo pituitario. Este sistema es importante para la regulación neuroendócrina (Agid y cols., 1981, 1984; Cummings, 1986)

El último sistema es el mesolímbico; esta vía se origina en el área tegmental ventromedial y se proyecta a las áreas límbicas como el núcleo acumbens, la amígdala, el cíngulo, el hipocampo, el giro paraolfatorio, al septum y finalmente tiene proyecciones a la zona medial de la corteza frontal (Uhl, Hedreen y Price, 1985).

Existe dopamina en los ganglios del sistema nervioso autónomo (Vigouret, 1980) y en las terminaciones nerviosas simpáticas; sin embargo, en la médula suprarrenal sólo se encuentra en concentraciones mínimas.



- 1.- Globo Pálido
- 2.- Putamen
- 3.- Núcleo Caudado
- 4.- Tálamo
- 5.- Núcleo rojo

- 6.- Corteza cerebral
- 7.- Formación reticular
- 8.- Tracto Piramidal
- 9.- Circuito del control inhibitorio
- 10.- Circuito de mando excitador
- 11.- Sustancia nigra

Fig. 5 Circuitos dopaminérgico y colinérgico en la enfermedad de Parkinson y la localización de estructuras que participan en este sistema (tomado de Vigouret, 1980).

3.3.4 EFECTOS INHIBIDORES Y EXCITADORES DE LA DOPAMINA

La L-dopa, es el precursor más importante de la dopamina y es una de las sustancias que promueven su transmisión. La L-dopa, a diferencia de la dopamina, atraviesa la barrera hematoencefálica con mayor facilidad, siendo efectivo en el tratamiento de la E.P.

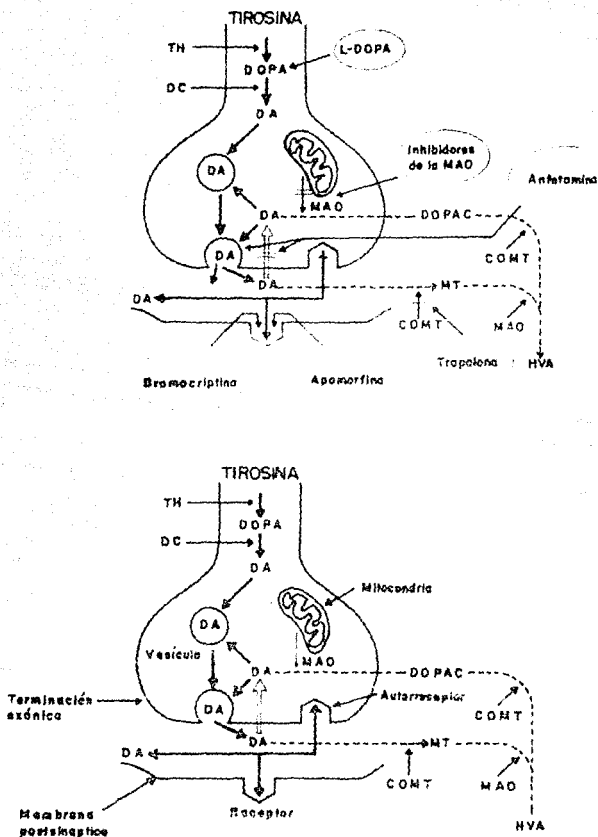
Los inhibidores de la MAO utilizados como antidepresivos bloquean la degradación de dopamina intracitoplasmática. La amfetamina promueve la liberación de DA de las vesículas a la hendidura sináptica e inhiben su recaptación por la membrana presináptica. La tropolona y sus derivados van a inhibir la enzima COMT que se encarga de descomponer la DA extracelular en el espacio sináptico, prolongando así el efecto de la transmisión dopaminérgica. Existen agonistas específicos de los receptores de la dopamina como la apomorfina y la bromocriptina (Fig. 6).

La transmisión dopaminérgica puede bloquearse en diferentes sitios y con sustancias específicas.

1) Cuando la enzima tirosina hidroxilasa, actúa sobre el aminoácido tirosina para producir DOPA se puede llevar a cabo un bloqueo utilizando alfa-para-metiltirosina.

2) La reserpina, actúa inhibiendo la incorporación de dopamina en las vesículas, siendo metabolizadas y degradadas por la MAO.

Fig. 6 Efectos excitadores e inhibidores en la transmisión dopaminérgica (tomado de Vigouret, 1980).



3) Los beta-hidroxibutiratos van a evitar la exocitosis de DA de las vesículas;

4) Y finalmente, las fenotiazinas y las butirofenonas que son antagonistas de la dopamina, impiden la fase final de la transmisión de impulsos, bloqueando los receptores dopaminérgicos postsinápticos.

Algunas drogas como la reserpina, fenotiazina y las butirofenonas (haloperidol), en dosis elevadas pueden inducir síndromes extrapiramidales en humanos, postulándose un bloqueo de los receptores dopaminérgicos dentro del estriado.

Además de la insuficiencia principal de dopamina en la E.P., existen otros sistemas neuroquímicos involucrados como son: las células noradrenérgicas en el locus coeruleus, la acetilcolina por lesiones en el sistema septo-hipocámpico y de la sustancia innominada, el GABA, el glutamato en la corteza y la serotonina en los núcleos del rafé. Existen, además otras sustancias biológicamente activas como encefalinas, colisistokinina y somatostatina conocidas como neuromoduladores. A nivel cortical se ha reportado una reducción de somatostatina (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

Uno de los sistemas neuroquímicos involucrados en la E.P. es el sistema colinérgico, la acetilcolina, (ACh) es sintetizada y liberada por las neuronas neostriatales Golgi tipo II. La ACh, interviene también en las uniones neuromusculares y en los ganglios autonómicos, siendo fisiológicamente activa en diversas

partes del cerebro. Existen altas concentraciones en el estriado de colina acetiltransferasa (ChAc) y de acetilcolinesterasa (enzimas esenciales para la síntesis y degradación de ACh, respectivamente). La reducción de este neurotransmisor y el de sus enzimas en el núcleo basal de Meynert ha sido asociado con trastornos demenciales (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

La interacción entre la ACh y la DA en enfermedades extrapiramidales se ha explicado como un equilibrio funcional en el estriado entre mecanismos colinérgicos excitatorios y dopaminérgico inhibitorios. El decremento en la liberación de dopamina dentro del estriado puede hacer que las neuronas que sintetizan ACh se encuentran desinhibidas y producen una actividad fundamentalmente colinérgica; en la experiencia clínica se ha visto que los síntomas se agravan cuando se les administra drogas colinérgicas y mejoran con drogas anticolinérgicas. Las drogas anticolinérgicas van a restaurar el equilibrio entre la dopamina y la acetilcolina.

El GABA se encuentra en altas concentraciones en la sustancia nigra, en el estriado y en el globo pálido y posiblemente actúa como un inhibidor. En los pacientes con E.P. McGeer y cols. (1973) reportaron una reducción del 50 % en la actividad de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) que interviene en el metabolismo del GABA (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

En general, no se ha establecido con claridad la relación

entre cambios bioquímicos y sintomatología clínica; aunque, con base en los datos obtenidos en la investigación con animales, se ha sugerido que la alteración selectiva de los sistemas noradrenérgicos podría causar trastornos en la atención, la reducción del metabolismo serotoninérgico se ha asociado con la depresión y la disminución de somatostatina a nivel cortical se ha correlacionado con deterioro intelectual (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

4.- TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se han utilizados múltiples procedimientos terapéuticos en la E.P., como son la cirugía estereotáxica, el tratamiento farmacológico y la técnica de los transplantes cerebrales.

Los trastornos motores que se observan en la E.P., se caracterizan por dos clases de déficit. Los déficits funcionales primarios, que se atribuyen a la pérdida de neuronas específicas por la enfermedad y los déficits secundarios, que se deben a la aparición de un patrón anormal de acción en neuronas normales cuando parte de la entrada que las controla (usualmente una entrada inhibitoria) es destruida por la enfermedad (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

4.1 CIRUGIA ESTEREOTAXICA

La cirugía estereotáxica es utilizada en los pacientes con E.P. como una alternativa para tratar de aminorar la sintomatología motora y en aquellos pacientes que les produce intolerancia o efectos secundarios severos el tratamiento farmacológico.

Alrededor del año 1930, se iniciaron los primeros trabajos utilizando la técnica neuroquirúrgica. Este procedimiento consiste en producir lesiones estereotáxicas en diversas estructuras como en el globo pálido ó en el tálamo ventrolateral, contralateral al lado del cuerpo más afectado (Selby, 1967).

Los efectos encontrados han sido variados y controvertidos; se observa en los pacientes un aparente decremento de la actividad anormal y una disminución del temblor y la rigidez, sin embargo, la bradiquinesia no mejora, por lo que se ven afectadas las actividades diarias del sujeto. Se ha reportado, que después de 1 ó 3 años el temblor y la rigidez reaparecen; además, como resultado de la destrucción bilateral aparecen diversos trastornos en el área cognitiva que incluyen deterioro del lenguaje, de las funciones visoperceptuales, severos trastornos conceptuales, así como cambios conductuales (Riklán y Levita, 1970). El éxito del tratamiento farmacológico ha disminuido el uso de esta técnica.

4.2 TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Aunque no se conozca la causa principal del parkinsonismo, se sabe que existen lesiones en los ganglios basales, especialmente en el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen) y en la sustancia nigra (Perlow, 1987).

El cuerpo estriado es rico en dopamina y acetilcolina, por lo que existen sistemas de neuronas colinérgicas y dopaminérgicas mutuamente opuestas a nivel del cuerpo estriado. La sustancia nigra lleva a cabo un control extrapiramidal de la actividad muscular esquelética. En el parkinsoniano el sistema dopaminérgico es deficiente y el sistema colinérgico actúa sin oposición,

produciendo un control anormal de la actividad muscular.

En un principio se emplearon alcaloides de la belladona (atropina e hioscina) en pacientes parkinsonianos, basándose en la excesiva actividad parasimpática (sudor excesivo, salivación, seborrea, etc.); después de diversos estudios se comprobó que grandes dosis de estas sustancias, producían una mejoría en la rigidez además de los síntomas parasimpáticos, aunque la bradiquinesia no mejoraba y el temblor en algunos casos aumentaba. El lugar de acción de la hioscina y atropina es a nivel de los receptores muscarínicos dentro del sistema nervioso central; estos derivados atraviesan poco la barrera hematoencefálica aliviando los síntomas parasimpáticos pero modifican poco o nada la rigidez (Bowman y Rand, 1985).

En pacientes con E.P. que usan droga de tipo atropínico se observa una mejoría, pero como la enfermedad es progresiva, la dosis tiene que ir aumentando gradualmente ocasionando efectos secundarios intolerables. Las drogas antiparkinsonianas de tipo colinérgico como la atropina bloquean la recaptura de la dopamina en las células del estriado, siendo posible que una mayor cantidad de dopamina liberada actúe sobre los receptores postsinápticos (Bowman y Rand, 1985).

Otros intentos terapéuticos consistieron en administrar antagonistas de acetilcolina partiendo del supuesto de que el sistema colinérgico está desinhibido. También se intentó

administrar dopamina por vía general; pero se encontró que ésta no atraviesa la barrera hematoencefálica fácilmente, aunque la dopa si logra atravesarla.

En la década de los sesentas, se comprobó la mejoría en la sintomatología utilizando grandes dosis de dopa por vía oral, sin embargo, se encontraron graves efectos secundarios.

Cotzias, Papavasiliou y Gellene (1960) reportaron mejoría en pacientes con E.P. administrando un precursor de la dopamina llamado Levodopa; donde mostraron que los efectos secundarios no son tan severos como con la dopa. El compuesto levodopa es un isómero levogiro que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica (Bowman y Rand, 1985).

Un 66% de los pacientes utilizan la levodopa como droga antiparkinsoniana mejorando sus síntomas. Barbeau (1976) reportó una mejoría en la sintomatología en un 90% de los pacientes con E.P. La mejoría inicial se manifiesta después de dos semanas de iniciado el tratamiento, la expresión facial y la marcha se modifican así como la rigidez pero más lentamente. El temblor en algunos casos no mejora y se ha encontrado que empeora sobre todo al principio del tratamiento. El aumento del temblor puede ser debido a la acción periférica de la adrenalina o de otro metabolito. La acción de la adrenalina se impide mediante drogas que la bloquean como el propranolol (Bowman y Rand, 1985). Luego, gradualmente con el transcurso de los años esta mejoría

disminuye y se revierte a pesar de incrementar la dosis y de otros regímenes terapéuticos. En el curso del tratamiento a largo plazo se desencadenan efectos secundarios diversos. Un porcentaje de pacientes sufre fluctuaciones en los síntomas, que se caracterizan por un deterioro acelerado de los efectos benéficos, también se observa el fenómeno llamado de "ON-OFF" que se refiere a las fluctuaciones en la sintomatología motora como respuesta al medicamento.

El efecto del medicamento usualmente dura de una a tres horas, pero puede presentar oscilaciones que ocurren en un tiempo de 30 minutos. Algunos pacientes, después de cinco años de tratamiento desarrollan movimientos anormales involuntarios ó disquinesias incapacitantes; muchas veces, estos efectos colaterales en los paciente ocasionan mayor incapacidad que la propia enfermedad (Ostrosky-Solis y cols. 1989).

En el manejo de la terapia farmacológica utilizando levodopa, existen diversas combinaciones como son la amantadina que inhibe la captación de dopamina en las neuronas dopaminérgicas pero que en grandes dosis libera dopamina. Como ésta, existen una gran variedad de drogas antiparkinsonianas que estimulan o bloquean los receptores centrales de la dopamina.

Hasta el momento no existe un tratamiento idóneo que se adapte a los sitios y concentraciones de dopamina adecuados a las demandas fisiológicas de los pacientes; ya que la respuesta

diferencial al tratamiento aparentemente tendrían diferentes mecanismos patofisiológicos.

4.3 TRANSPLANTES CEREBRALES

Las limitaciones de la terapéutica farmacológica y quirúrgica han llevado a la búsqueda de nuevas alternativas. La técnica de los trasplantes constituye un procedimiento experimental en la búsqueda de un tratamiento más efectivo.

Hace aproximadamente un siglo, apareció el primer artículo que hacía referencia a un exitoso trasplante de tejido neocortical entre un gato adulto y un perro encontrando vivo el tejido después de 7 semanas (Lindvall, 1989).

Alrededor de 90 años transcurrieron antes de que aparecieran datos de los primeros experimentos en animales que indicaran una posibilidad clínica en los injertos de tejido neuronal.

Undestedt (1971) describió el primer modelo experimental de la E.P., que consistió en la destrucción con la neurotoxina 6-hidroxi dopamina (6-OHDA), que daña en forma selectiva las neuronas del sistema nigroestriatal; esta sustancia destruye las neuronas, fibras y terminales que contienen catecolaminas (principalmente dopamina). Cuando se destruyen las vías dopaminérgicas en ambos lados cerebrales, el animal se inmoviliza y puede llegar a morir si no se le administran cuidados

intensivos. Una rata inyectada en un solo lado no responde a las sensaciones del lado contrario lesionado. Desarrolla una postura asimétrica, con un retorcimiento corporal hacia el lado que no responde. Así, cuando el animal se mueve, gira hacia su lado "bueno" provocándose la conducta de giro.

Otro modelo experimental, consiste en utilizar un agente químico neurotóxico (MPTP). Esta sustancia daña las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en la zona compacta de la sustancia nigra, provocando una degeneración de las fibras del sistema nigroestriatal y una pérdida de la dopamina estriatal y de su metabolito. En el transcurso de unos días el animal desarrolla algunas características de la E.P. especialmente hipoquinesia, rigidez e inestabilidad postural (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

El avance en los modelos experimentales de Parkinson y la comprobación de la supervivencia de tejido transplantado dentro del Sistema Nervioso Central abrió un amplio campo en la investigación.

Experimentos realizados en animales (Dunnett y cols., 1981) han reportado que el transplante de sustancia nigra fetal en el ventrículo lateral del estriado denervado, reduce la asimetría de los movimientos producidos por una lesión, inyecciones con amfetamina han demostrado que las neuronas transplantadas liberan dopamina; así, cuando se inyecta en el estriado de una rata lesionada, se revierten los giros y retorcimientos producidos por

la lesión del lado; el estriado del lado denervado reacciona desproporcionadamente a la inyección (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

Se ha reportado que el trasplante de sustancia nigra fetal mejora parte de las anomalías conductuales, bioquímicas y anatómicas inducidas por lesiones que denervan vías dopaminérgicas. Bioquímicamente, el trasplante restituye gran parte de la pérdida dopaminérgica en el caudado y las concentraciones de dopamina se observan a niveles casi normales y además, el tejido presenta eferencias (Bjorklund y cols., 1980).

Los procedimientos experimentales utilizados en los trasplantes de tejido en animales han arrojado diferencias, por ejemplo, se reportaron investigaciones en las que la supervivencia del tejido colocado dentro del estriado es reducida, usando tejido en pequeños pedazos o células disociadas, sin embargo, si se inyectaba factor de crecimiento neuronal se observó una mejoría. Otros experimentos colocaron el tejido dentro del ventrículo lateral observando que la conducta de giro disminuía significativamente sin la necesidad de poner factor de crecimiento neuronal; con esto, se postuló que colocar tejido dentro del ventrículo lateral le permitía sobrevivir ya que el líquido cefalorraquídeo provee un medio idóneo de transporte de sustancias neuroactivas al injerto (Lindvall, 1989).

Se han utilizado trasplantes con tejido de médula suprarrenal fetal o adulta, el cual contiene grandes cantidades de catecolaminas, adrenalina, noradrenalina y dopamina, observando que estos tipos de trasplante son efectivos para revertir los efectos de la inyección de 6-hidroxidopamina o MPTP (Freed, 1983; Dunnett, Bjorklund y Stenvi, 1983).

Los modelos experimentales en animales proporcionaron evidencias que justificaron iniciar los trabajos sobre trasplantes al cerebro en humanos.

El primer intento de trasplante en pacientes con E.P. fue realizado por un grupo de investigadores suecos, en este se utilizó tejido de médula adrenal del propio paciente. Entre los años 1982 y 1985 cuatro pacientes con E.P. severa fueron sujetos al procedimiento de autotrasplante de médula adrenal usando una técnica estereotáxica, la cual consistió en introducir por medio de cánulas fragmentos de médula suprarrenal (Ostrosky-Solis y Madrazo, en prensa).

A dos de los pacientes, se les depositaron a permanencia tejido en el parénquima del núcleo caudado y a otros dos en el putamen. Con esta técnica, los resultados no fueron positivos, pues los pacientes con E.P. mejoraron sus síntomas muy levemente y por un corto tiempo, alrededor de 2 meses (Backlund y cols. 1985). Esto posiblemente se debió a que el tejido de médula suprarrenal se haya degenerado, dado que se encontraba disociado

además, de que no podía ser irrigado por el líquido cefalorraquídeo (Ostrosky-Solis y cols. 1989).

Madrazo y cols. (1987) modificaron la técnica anterior y reportaron resultados preliminares del primer autotransplante de médula adrenal en dos pacientes jóvenes con E.P. Esta técnica, en lugar de utilizar una cirugía estereotáxica, se expuso el núcleo caudado a través del ventrículo lateral utilizando una disección transcortical en la segunda circunvolución frontal (F2). Además, se realizó una adrenalectomía, de la que se obtuvieron de seis a ocho fragmentos de tejido de médula adrenal con un peso aproximado de 0.8 g, los cuales se colocaron en una superficie húmeda. Simultáneamente, una vez expuesto el caudado se hizo una cavidad de 3 x 3 x 3 mm la cual se llenó con los fragmentos y los últimos dos se sujetaron por medio de dos grapas de acero al parenquima del núcleo caudado, favoreciendo así que el tejido en la cavidad se bañara con el líquido cefalorraquídeo (Ostrosky-Solis y cols. 1989).

En estos dos pacientes se observó mejoría a los 6 y 15 días después del transplante. En ambos pacientes, la rigidez y la aquinesia desaparecieron y el temblor disminuyó notablemente; funcionalmente, los pacientes de ser totalmente dependientes para realizar actividades cotidianas pasaron a una independencia para llevar a cabo sus actividades.

Esta técnica se llevó a cabo en un grupo de 42 pacientes

encontrando que las dosis diarias de levodopa también fueron reducidas en un 57 %, los estudios neuropsicológicos reportaron un mejoría en la sintomatología cognitiva, con una disminución en la sintomatología de tipo frontal y en las deficiencias visoperceptuales (Ostrosky-Solis y cols., 1988).

La incidencia de la E.P. entre las personas de 55 años o más es muy alta, se estima que en este rango una persona de cada cien padecen esta enfermedad. Sin embargo, se ha observado que la cirugía de trasplante autólogo de médula suprarrenal a la cabeza del núcleo caudado ocasiona una alta tasa de morbilidad y mortalidad en pacientes mayores de 60 años ya que el autotrasplante requiere una doble cirugía, una laparotomía y una craneotomía que dificultan la recuperación postoperatoria. Esto llevó a que se utilizara el trasplante de tejido fetal de sustancia nigra, el cual evita la extirpación de la glándula suprarrenal y reduce el riesgo de complicaciones postoperatorias, además de que los estudios en animales han reportado que el tejido embrionario tiene mayor probabilidades de sobrevivir (Madrazo y cols., 1988).

En 1988 se llevó a cabo el primer trasplante con este tipo de tejido, se utilizó el tejido fetal de embriones de 10 y 13 semanas, productos de abortos espontáneos. Para el trasplante cerebro a cerebro se obtienen dos fragmentos de mesencéfalo anterior, que incluye a la sustancia nigra. En el trasplante de

médula suprarrenal fetal, se utilizan ambas glándulas adrenales embrionarias. Los injertos se han transplantado utilizando la misma técnica del autotransplante. Los estudios con este tipo de transplante reportan una mejoría significativa en la sintomatología motora (Madrazo y cols., 1988).

Aproximadamente 300 trasplantes de tejido autoadrenal y 30 de tejido fetal se han realizado en el mundo utilizando la técnica modificada de Madrazo y cols. con tejido autoadrenal y fetal. Se ha reportado que alrededor de un 40% de estos pacientes presentan una mejoría significativa en la sintomatología.

La evidencia que se ha encontrado en los modelos experimentales en animales, ha sugerido que los trasplantes al Sistema Nervioso Central son un elemento importante en el tratamiento de enfermedades neurológicas. No obstante, se debe tener cautela ya que los hallazgos en cuanto a las técnicas empleadas, a los diferentes tipos de tejidos y a los mecanismos que están inmersos en este proceso reflejan una gran gama de posibilidades. Por lo que es importante llevar a cabo evaluaciones neurológicas, neurofisiológicas y neuropsicológicas objetivas de estos pacientes ya que podrán aportar datos que darán un soporte sólido a los procedimientos experimentales en los intentos de trasplantes en humanos.

S.- CARACTERISTICAS NEUROPSICOLOGICAS EN LA E.P.

Los primeros reportes acerca de la E.P. estuvieron encaminados a describir principalmente los desórdenes de movimiento. La presencia de cambios cognoscitivos fueron descritos por primera vez por Charcot, quien reportó que el intelecto y la memoria se deterioran conforme avanza la enfermedad (Dakof y Mendelsohn, 1986; Cummings y Benson, 1984).

Investigaciones en las últimas décadas, han reportado que en algunos pacientes se observan cambios cognoscitivos específicos, mientras que otros se han encontrado la presencia de un cuadro demencial (Ostrosky-Solis y cols., 1989). Aparentemente, las expresiones clínicas de la enfermedad reflejan heterogeneidad en la sintomatología motora y cognoscitiva, por lo que se han postulado diversos cuadros sintomatológicos en los pacientes con E.P. Lieberman y cols. (1979) postularon que este desorden puede separarse en dos grupos: 1) pacientes con un desorden motor exclusivamente, que aparece en una población de jóvenes y 2) pacientes con un desorden motor acompañado por uno cognitivo que se presenta en una población de sujetos de edad avanzada. Otros investigadores como Mortimer y cols. (1982) han sugerido dos formas clínicas de la E.P. idiopática: La primera se caracteriza por pacientes que presentan bradiquinesia y deterioro cognitivo y la segunda por pacientes con un predominio de temblor y ligero deterioro cognitivo.

En base solamente al estado intelectual Hornykiewicz y Kirsh (1984) clasifican a los pacientes en cuatro grupos:

- 1) pacientes sin la presencia de sintomatología;
- 2) pacientes con alteraciones cognoscitivas evidentes y datos que indican cambios morfológicos cerebrales del tipo de Alzheimer;
- 3) Pacientes demenciados sin evidencia de cambios patológicos cerebrales del tipo Alzheimer;
- 4) Pacientes con alteraciones cognitivas específicas.

5.1 DEMENCIA.-

5.1.1 DEFINICION

Según el Manual de Diagnóstico y Estadística de los Desórdenes Mentales (DSM-III-R), un paciente puede tener un diagnóstico de demencia si presenta, con un buen estado de alerta, una pérdida de sus funciones intelectuales y mnésicas y/o cambios de personalidad suficientemente severos que le impiden desempeñarse adecuadamente en su vida social y laboral. Además debe establecerse la existencia de alguna etiología orgánica

Hasta hace poco, la demencia era considerada como un fenómeno unitario de un desorden cerebral pero, en estudios recientes se observa que la demencia presenta expresiones muy variables.

Neuropsicológicamente se han observado dos patrones de deterioro. El primero, es un patrón cortical que se expresa con

deterioro intelectual, que incluye pérdida de habilidades en el lenguaje, amnesia, deterioro en sus habilidades visoespaciales, del aprendizaje y del cálculo, también se presenta agnosia y apraxia; las alteraciones en el área motora, sólo se observan en etapas finales de la enfermedad.

El segundo, es un patrón denominado subcortical que se caracteriza por trastornos en el habla, presentándose disartrias e hipofonía y lentitud para llevar a cabo las funciones mentales. Con respecto a la memoria sufren de olvidos y tienen dificultades para evocar información, existe un mal planeamiento de estrategias siendo difícil resolver problemas. También se observan alteraciones en habilidades visoespaciales y en tareas que requieren de atención. En cuanto a su estado de ánimo se ha observado falta de motivación, deterioro afectivo y desórdenes emocionales como apatía, depresión y como todos los desórdenes subcorticales presentan problemas extrapiramidales, caracterizados por movimientos involuntarios de tipo coreiformes, distonías, rigidez, temblor (Cummings y Benson, 1984; Cummings, 1986).

5.1.2 DEMENCIA EN LA E.P.

La presencia de demencia en la E.P. es controversial; James Parkinson describió la enfermedad sin cambios a nivel mental, sin embargo, reportó alteraciones neuropsiquiátricas (Mayeux y cols. 1981; Cummings y Benson, 1984). Charcot, por otro lado observó

que el intelecto estaba alterado, presentándose un importante deterioro en la cognición y en la memoria, que se acentúa conforme la enfermedad va progresando (Boller y cols., 1980).

Se estima que la prevalencia de la demencia en la E.P. varía de acuerdo a la población estudiada, a la definición de demencia que se utilice y a las técnicas que se usen para la evaluación. Esto hace que las estimaciones de demencia en los pacientes con E.P. varíen entre 4% a 93% (Pirozzolo y cols., 1982; Cummings, 1988).

Se ha reportado que la demencia en los pacientes con E.P. se caracteriza por: lentificación para iniciar actividades espontáneamente, incapacidad para resolver problemas, deterioro y disminución en la memoria, alteraciones en la percepción visoespacial, en la formación de conceptos, una pobre generación de palabras y una incapacidad para mantener el "set" (Loranger y cols., 1972; Pirozzolo y cols., 1982).

Las características corticales como la afasia, agnosia y problemas de memoria severos, casi no se observan en los pacientes demenciados con E.P. Algunos autores, argumentan que una demencia cortical puede coexistir en la E.P. Estudios postmortem en pacientes con E.P. han reportado la presencia de cambios patológicos muy similares a los que se observan en pacientes con enfermedad de tipo Alzheimer (Boller, 1981; Cummings y Benson, 1984).

5.2 CAMBIOS COGNITIVOS ESPECIFICOS

Aunque algunos pacientes con E.P. presentan cambios drásticos a nivel intelectual, en otros sólo se observa la presencia de una sintomatología cognitiva específica que incluye: fallas en la memoria, en el procesamiento visoespacial, en aspectos intelectuales, en el lenguaje y depresión.

Diversos estudios han reportado alteraciones en la memoria en los pacientes con E.P. (Horn, 1974; Mortimer y cols., 1982), aún cuando, existe controversia respecto a esto, sobre todo debido a la pruebas utilizadas, a la población estudiada ó también diversas hipótesis explicando las razones por las cuales lo pacientes presentan alteraciones en la memoria.

Taylor y cols. (1988) en un estudio con 40 pacientes con E.P. aplicaron la Escala de Memoria de Weschler y encontraron diferencias significativas en memoria lógica, en la reproducción inmediata, pero no en la evocación diferida. Estos autores proponen que los parkinsonianos pueden inicialmente codificar información adecuadamente, pero la organización y la consolidación requieren de más tiempo para que se activen estrategias de búsqueda, por lo que los pacientes, aparentemente presentan una ejecución adecuada en tareas de memoria, particularmente si tienen el tiempo suficiente para consolidar la información.

Algunos autores han estudiado diferentes procesos específicos de los trastornos de memoria. Por ejemplo Bowen y cols. (1976) reportaron un déficit para evocar inmediatamente un pasaje lógico pero, la memoria a largo plazo se encontró intacta.

Con respecto a la memoria, en los pacientes con E.P. se ha encontrado un deterioro en la habilidad para recordar libremente información verbal. Taylor, Saint-Cry y Lang (1986) en un estudio con 40 pacientes con E.P. encontraron diferencias significativas en memoria lógica (subprueba de la Escala de Memoria de Weschler), en la reproducción inmediata, pero no en la evocación diferida.

Con la evaluación de memoria inmediata utilizando Memoria de dígitos de la Escala de Memoria de Weschler en pacientes con E.P. se han reportado datos discrepantes. Ya que algunos autores refieren un deterioro en la ejecución de memoria (Huber y cols., 1986; Lees y cols., 1983) mientras que otros reportes indican una ejecución normal en este tipo de tareas (Morris y cols. 1983).

En lo que respecta a la memoria remota, Sagan (1985) reportó un deterioro selectivo al recordar datos de información sobre alguna escena. Aunque, Freedman y cols. (1984) no encontraron fallas en tareas que evalúan memoria remota utilizando la prueba de "caras famosas" en pacientes sin demencia; no así en los pacientes con demencia en los que se observó un deterioro significativo muy similar al reportado en pacientes con demencia

de tipo Alzheimer.

Huber, Shuttleworth y Paulson (1986) aplicaron la prueba de atención de Albert, la prueba de retención de dígitos y la de pares asociados a 31 pacientes con E.P. (20 con demencia y 11 sin demencia) y a 18 sujetos controles. No encontraron diferencias significativas en la memoria inmediata, pero la memoria a corto plazo se vio decrementada en los pacientes con E.P., mientras que la memoria remota estuvo afectada en diferentes grados en los pacientes con E.P. demenciados.

En cuanto a la memoria visual aparentemente no se han reportado alteraciones. Flowers, Pearce y Pearce (1984) estudiaron a 54 pacientes con E.P. y los compararon con un grupo control; en este estudio no encontraron diferencias significativas en prueba de reconocimiento visual inmediato y demorado, sin embargo, los pacientes con E.P. obtuvieron puntuaciones más bajas que los controles.

Con los datos anteriores, autores como Brown y Marsden (1990) propusieron un patrón patológico de la memoria en la E.P., en el que sugieren que los pacientes presentan fallas principalmente en la memoria activa que requiere que el sujeto manipule el material. En cambio, en tareas que evalúa la memoria pasiva en la cual se necesita que el sujeto manipule el material mentalmente, no se observan diferencias. Estos datos implicarían que la alteración no se encuentra en la recepción de la información sino en la consolidación de ésta.

Uno de los primeros intentos por conocer el estado mental en pacientes con E.P. fue realizado por Loranger y cols. (1972) en el que administraron la Escala de Inteligencia para adultos de Weschler (WAIS) a un grupo de pacientes con E.P. y encontraron que un 57% de los pacientes presentaban discrepancias de 20 puntos entre las escalas verbales y de ejecución. Sin embargo, estudios realizados por Pirozzolo y cols. (1982) no encontraron esas discrepancias al administrar cinco subpruebas del WAIS (vocabulario, información general, memoria de dígitos, símbolos y dígitos y diseño con bloques) pero encontraron que los puntajes del subtest vocabulario, fueron comparables entre los pacientes con E.P. y los sujetos controles, por lo que señalan que en la E.P. las tareas verbales no se encuentran afectadas y solo se observa un deterioro de la habilidades visoespaciales que son las que requieren de una respuesta motora.

Otros investigadores como Mortimer y cols. (1982) encontraron que las subpruebas de Vocabulario y de Información del WAIS, no están afectadas en la E.P. Estos resultados han sido discutidos tomando en cuenta que las funciones motoras en estos pacientes están afectadas y que esta disminución puede ser debida a esta deficiencia. Por lo que sugieren que las fallas en la tareas de ejecución se deben a las deficiencias motoras.

En estudios neuropsicológicos casi no se reportan problemas de lenguaje en pacientes con E.P., aparentemente se encuentran

intactos en aspectos lógico-gramaticales y lógico-verbales complejos, pero tienen dificultades para realizar análisis detallados ó estrategias adecuadas para solucionar y verificar problemas.

En la E.P. se observan alteraciones en el habla caracterizados por disartrias y alteraciones en la velocidad, en el volumen y la altura de la voz, que afecta los aspectos prosódicos del habla.

La mayoría de los estudios en grupos con E.P. muestran un nivel de vocabulario intacto (Lees y Smith, 1983), aunque se observan casos excepcionales. Con respecto a la fluidez verbal se ha encontrado un deterioro en una gran mayoría de grupos con E.P. (Brown y Marsden, 1988). Sin embargo, otros autores han reportado un desempeño normal (Piccirilli y cols., 1981; Brown y Marsden, 1988).

En pruebas que se requiere nombrar objetos se encuentran datos controvertidos. Algunos estudios reportan un deterioro en la ejecución de esta tarea (Brown y Marsden, 1988), mientras que otros autores como Pirozzolo y cols. (1982) no encuentran alteraciones.

Existen diversos estudios que sugieren la presencia de déficits visoespaciales en pacientes con E.P. (Mortimer y cols., 1982; Cummings, 1986) sin embargo, la exploración de funciones visoespaciales es muy heterogénea ya que involucra diversos

aspectos como exploración espacial, discriminación visual, orientación espacial, percepción de ángulos, memoria topográfica, percepción espacial, habilidades construccionales, etc. (Cummings, 1986; De Renzi, 1980; Brown y Marsden, 1986).

Bertin, Silverberg y Gordon (1981) estudiaron 32 pacientes con E.P. y encontraron dificultades en la orientación, reconocimiento de caras, patrones visuales y dibujos o escenas temáticas. Estas deficiencias habían sido reportadas por Teuber y Proctor (1964) en monos con lesiones en el putamen y en el hombre con lesiones frontales. Estos autores puntualizan que la alteración básica se debe a una dificultad en la orientación espacial y visopostural las cuales dependen de las conexiones entre los ganglios basales y la corteza frontal, sugiriendo que el patrón de deficiencias se parecen a las alteraciones que presentan pacientes con lesiones en el hemisferio derecho.

Boller y cols. (1984) investigaron el papel de los aspectos motores y perceptuales en el deterioro visoespacial en la E.P., estos autores concluyeron que existe un deterioro en la ejecución de tareas visoespaciales.

Por su parte, en un estudio realizado por Huber, Shuttleworth y Paulson (1986), aplicaron la prueba de Matrices Progresivas de Raven y estudiaron a 31 pacientes con E.P. y a un grupo control, encontrando diferencias significativas en funciones visoespaciales.

Bowen y cols. (1976) reportaron un estudio en el cual los sujetos tenían que colocar en una representación ventral y dorsal de la figura humana diferentes partes del cuerpo. Los pacientes con E.P. tuvieron más errores en la confusión derecha-izquierda, especialmente en la figura que requirió que el sujeto invirtiera su propia imagen corporal.

Taylor, Saint-Cry y Lang (1986) utilizando pruebas de figuras superpuestas, de razonamiento numérico en relaciones espaciales, discriminación figura-fondo, rotación mental y orientación izquierda-derecha. Compararon 40 pacientes con E.P. con 10 sujetos controles y los resultados no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos pero, al comparar el tiempo de ejecución se encontraron diferencias en la gran mayoría de las pruebas, excepto en orientación derecha-izquierda; también se observaron diferencias entre hombres y mujeres con E.P., encontrando que los hombres realizaron en menor tiempo tareas como razonamiento numérico, relaciones espaciales, discriminación figura-fondo y orientación izquierda-derecha; mientras que las mujeres lo hicieron sólo en tareas de rotación mental.

Hovestadt, Jong y Meerwaldt (1987) estudiaron 44 pacientes con E.P. a quienes se les aplicaron cuatro pruebas que evalúan orientación espacial: La prueba de orientación (ROT), la prueba de orientación de líneas, la prueba de reconocimiento facial y la Escala de Inteligencia para Adultos Weschler (WAIS). Los

resultados muestran que 43 pacientes tuvieron un deterioro en la prueba de orientación, 7 en la prueba de orientación de líneas y 17 fallaron en la prueba de reconocimiento facial. Estos datos no se correlacionaron con la edad, la duración de la enfermedad, los puntajes del WAIS ni con la severidad de la enfermedad.

5.3 TRASTORNOS AFECTIVOS Y DEPRESION

Se han observado cambios diversos en la personalidad del paciente con E.P. ya que conforme va progresando la enfermedad sufren una pérdida de interés por la familia, por sus amigos, disminuyen su convivencia y evitan tener nuevas relaciones interpersonales (Dakof y Mendelsohn, 1986). Algunos autores refieren una disminución evidente y dramática en la actividad social y se ha postulado que los pacientes sufren un envejecimiento social prematuro.

Existen estudios que se han realizado con el fin de conocer el perfil de personalidad en pacientes con E.P. Hoehn y cols. (1976) aplicaron el Inventario Multifásico de la Personalidad (MMPI) y encontraron una elevación en las escalas de depresión, hipocondriasis y esquizofrenia, que se caracterizó con una tendencia a ser sujetos tensos, preocupados, con normas sociales rígidas y con tendencia a disminuir sus expresiones emocionales.

La apatía, la inercia y una gran variedad de conductas y cambios de la personalidad han sido descritos como síntomas

dentro de los desórdenes subcorticales. En estos cambios conductuales, la depresión ha sido considerada como una alteración no cognitiva en los desórdenes subcorticales.

La asociación entre E.P. y depresión ha sido reportada frecuentemente (Lieberman y cols., 1979; Cummings, 1988); no obstante su prevalencia exacta, su naturaleza y etiología es desconocida, así como su relación con el tiempo de evolución de la enfermedad, con el inicio de ésta y con otras alteraciones cognoscitivas con las que se acompaña.

Existen dificultades para determinar la presencia de depresión en pacientes con E.P., debido a una gran variabilidad entre estudios, al número de sujetos estudiados, a los métodos de valoración, a los criterios diagnósticos y a la falta de grupos controles adecuados. La comparación entre estudios es difícil, debido a la gran variabilidad; sin embargo, se ha reportado que del 37 al 89% de los pacientes con E.P. presentan algún grado de depresión.

Por ello autores como Gothan, Brown y Marsden (1985) postularon que el diagnóstico psiquiátrico de la depresión en muchos estudios se basa no solamente en cambios en el estado de ánimo, sino también en características físicas y conductuales tales como disturbios en la postura, en la actividad motora, en la expresión facial, en el tono de la voz, alteraciones en el patrón de sueño, en el apetito y en la libido, pero muchas de

esas características son comunes en la E.P. debido a los trastornos motores, sin que halla datos que sugieran la presencia de depresión.

Existen hipótesis que postulan una relación entre el deterioro cognitivo y la depresión, Starkstein y cols. (1989) estudiaron 105 pacientes con E.P. a los cuales les realizaron evaluaciones neurológicas, psiquiátricas y neuropsicológicas, encontrando que la severidad de la depresión es uno de los factores más asociados con la grado de deterioro cognitivo. Los pacientes con depresión mayor tuvieron una mala ejecución en la pruebas neuropsicológicas comparados con los pacientes no deprimidos.

Otros autores se han avocado a contestar una pregunta ¿La depresión en la E.P. es una depresión reactiva o una depresión endógena? considerando que la misma enfermedad puede ser la causa de la depresión, ya que es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante.

5

Taylor y cols. (1986) para explicar lo anterior compararon a 30 pacientes con E.P. (divididos en dos grupos, 15 pacientes con depresión y 15 sin depresión), a 15 pacientes psiquiátricos con depresión endógena y a 15 sujetos controles. A todos ellos se les aplicó la Escala de Memoria de Weschler y algunas pruebas del WAIS-R. Los resultados indicaron que los pacientes con E.P. tuvieron una ejecución mejor en la pruebas tanto de memoria como en el WAIS-R que los sujetos controles y ambos grupos obtuvieron

puntajes mejores que los pacientes con depresión endógena. Estos autores concluyen que la labilidad emocional que presentan los pacientes con E.P. forma parte de un proceso patofisiológico el cual involucra áreas corticales prefrontales.

Se ha encontrado una alta incidencia de depresión en pacientes con enfermedades crónicas. Para averiguar si la depresión en la E.P. es producto de un estado crónico, Gotham, Brown y Marsden (1985) estudiaron a tres grupos de pacientes: 189 pacientes con E.P., 121 pacientes con diagnóstico de artritis y 100 sujetos controles. A todos los sujetos les aplicaron cuatro pruebas, el Inventario de Depresión de Beck, La Escala de Hopelessness Beck, el Índice de Ansiedad de Spielberger y un Cuestionario de actividades de la vida cotidiana. Encontraron que los pacientes con E.P. estaban más deprimidos que los controles; y el nivel de depresión no fue tan alto al compararlo con pacientes con enfermedades crónicas.

Starkstein y cols. (1990) llevaron a cabo un estudio con 105 pacientes con E.P., 21% fueron diagnosticados con depresión mayor, 20% con un diagnóstico de depresión menor y el resto no presentó depresión. Los resultados obtenidos indicaron que factores como historia familiar de desorden psiquiátrico, funcionalidad social, severidad del temblor, rigidez y aquinecia no mostraron asociación significativa con la depresión; no obstante, los pacientes deprimidos tuvieron una correlación significativa entre deterioro en actividades cotidianas y

funciones cognitivas, en comparación con los pacientes no deprimidos.

Bieliauskas y Glantz (1989) estudiaron 33 pacientes con E.P. a los que evaluaron neurológica y neuropsicológicamente. En el 70% de los pacientes, la depresión no estuvo relacionada con la presencia de demencia ni con la duración de la enfermedad ni con la edad ó con índices relacionados con daño frontal. Estos datos apoyan la hipótesis que sugieren que la depresión es reactiva a la enfermedad. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación entre severidad de los síntomas ni con respuesta al medicamento con la depresión (Warburton, 1967; Horn y cols., 1974; Mayeux y cols., 1981).

La E.P. ha sido asociada con disturbios neuroquímicos a nivel de neurotransmisores como la serotonina, la cual ha sido involucrada en modelos de depresión. Así, un paciente con E.P. puede sufrir de depresión por: alteraciones en los niveles cerebrales de aminos (algunos autores consideran a la depresión como una parte integral de un desorden en los ganglios basales), como una reacción a una enfermedad incapacitante, a ambos ó a otros factores no relacionados con la enfermedad (Gotham, Brown y Marsden, 1985).

Todos los datos hacen pensar que la E.P. es una enfermedad progresiva y degenerativa que involucra un cuadro característico y sugiere que la E.P. no es una enfermedad única sino que es todo

un complejo en el que pueden estar interviniendo diversos sistemas neurofisiológicos, bioquímicos y patológicos que interactúan como un todo.

6.- HALLAZGOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

6.1 POTENCIALES RELACIONADOS A EVENTOS

Los avances en las técnicas de computación han permitido el desarrollo de técnicas neurofisiológicas no invasivas; como la de los potenciales relacionados a eventos, (PRE) permitiendo entender lo que sucede en el cerebro durante la activación de diversos sistemas funcionales. Knight (1985) señala que los procesos cognitivos ocurren en unos cuantos milisegundos, más de dos decisiones correctas pueden hacerse en dos segundos y el tiempo de reacción es tan rápido como 150 milisegundos. Los PRE al medir la actividad neural que ocurre en un período de milisegundos, nos ofrecen la posibilidad de revelar la secuencia y el tiempo de ocurrencia de los eventos neuronales durante su activación en tareas cognitivas específicas (Ostrosky-Solis y cols., 1986).

Los PRE son fluctuaciones de voltaje transitorias generadas en el cerebro; que pueden estar relacionadas con eventos específicos como son: estímulos sensoriales, actividad motora ó con procesos cognoscitivos (Hillyard y Picton, 1987). Se considera que ellos representan la sumación de los campos eléctricos de un gran número de neuronas que disparan en sincronía. Según Harmony (1986) la premisa básica que subyace a los PRE es que, como resultado de un evento, se activa un

conjunto de neuronas relacionadas funcionalmente con éste y presentan una organización espacio temporal específica.

Se ha encontrado que existen por lo menos dos sistemas involucrados en la creación de las respuestas eléctricas registradas en el cuero cabelludo, estos sistemas interactúan para formar los diferentes componentes de la onda. El primero es un sistema específico que tiene proyecciones directas en áreas sensoriales primarias, evocando un complejo de ondas positivo-negativo de latencia corta (ondas I-VI) que se denominan potenciales tempranos, el otro es un sistema inespecífico, indirecto que afecta en forma primaria a los componentes tardíos.

Sutton y cols. (1965) reportaron que los componentes tempranos, resultan de una influencia exógena relacionada con las características físicas del estímulo como intensidad y la frecuencia, mostrando variaciones entre modalidades. Los potenciales evocados tempranos también se les conoce como potenciales exógenos y se utilizan en la clínica, para probar la integridad de las vías neurosensoriales auditivas, visuales o somatosensoriales. El fundamento teórico que subyace a la técnica, se basa en que al aplicar el estímulo sensorial este, es conducido por la vía neurosensorial con la misma velocidad y presenta un retardo constante en cada una de las sinapsis que componen dicha vía (ver Fig. 7).

Los potenciales evocados tardíos conocidos también como

potenciales endógenos, varían de acuerdo al estado del sujeto, nivel de alertamiento, motivación, significado del estímulo y al procesamiento de información que requiere una tarea específica (Hillyard y cols., 1987).

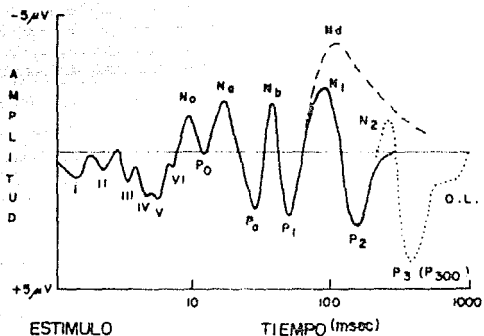


Fig 7. Onda idealizada de un potencial evocado relacionado a eventos auditivos. Se puede observar los componentes de latencia corta (I-VI), los componentes de latencia media y los componentes de latencia tardía en el que se puede observar la onda P300 y otros componentes endógenos relacionados con diferentes modos de procesamiento (tomado de Hillyard y Kutas, 1982).

En los últimos años, una gran parte de la investigación se ha dirigido a la relación entre los PRE y el procesamiento de la información en el cerebro. Estos estudios han intentado correlacionar los componentes de los PRE con variables psicológicas complejas como la atención selectiva (onda N100), discriminación activa de las características del estímulo (N200), detección de estímulos (P300), la intencionalidad de realizar un movimiento motor (RP y MP), expectación (CNV) ó el regreso al estado anterior como requisito de una tarea de expectación (PINV). Además de estos componentes, se han relacionado otros potenciales cerebrales endógenos con diferentes etapas del procesamiento lingüístico, como son, los fonéticos, semánticos y sintácticos del lenguaje (Kutas y Hillyard, 1982). Otra onda con latencia entre los 200-600 mseg, denominada N400 ocurre cuando el sujeto procesa palabras semánticamente incongruentes dentro de una oración, lee palabras impredecible ó las nombra.

6.2 EL COMPONENTE P300

Uno de los PRES que ha sido ampliamente estudiado es la onda P300 (P3), este componente presenta una polaridad positiva que se genera aproximadamente entre los 250 a 600 mseg después de la presentación de un estímulo (Tueting, 1978).

El P300, se genera cuando el sujeto discrimina eventos de estímulos que difieren en una dimensión; generalmente se emplea un paradigma en el que se discriminan dos tonos y uno de ellos

ocurre con menor frecuencia y se le pide al sujeto que cuente ó que apriete un botón cada vez que perciba el "tono infrecuente".

El P300 tiene una distribución parieto central, además se puede observar en zonas frontales y centrales (Hillyard y Picton, 1987).

La onda P300 se genera cuando el sujeto pone atención a un estímulo infrecuente ya sean sonidos (Picton, 1974), ciertos patrones visuales como letras (Courchesne, 1978), ó palabras (Friedman y cols., 1975) y también se genera con la ausencia de un estímulo dentro de un tren de información (Chayo, 1989).

Aparentemente los procesos que lo subyacen, estan relacionados con la atención, la memoria y con la identificación de estímulos.

En el paradigma que genera la onda P300, se observan varios componentes que preceden a esta onda, el primer componente después de la presentación del estímulo es una onda negativa llamada N100, que aparece entre los 90-150 mseg, el segundo es el P200, componente positivo que aparece entre los 175-200 mseg, la tercera onda es un componente negativo llamado N200 que precede al P300 y aparece entre los 230 y 280 mseg, el P300 que es una deflección positiva con una latencia entre los 200 y 500 mseg y un voltaje entre los 8-20 mV y por último una onda lenta (O.L.) que se observa entre los 400 y 700 mseg (Hillyard y Kutas, 1983).

6.3 LA ONDA P300 Y SUS CORRELATOS COGNITIVOS

Cuando un estímulo se discrimina, reorganiza y detecta aparecen una serie de componentes que se asocian con diferentes etapas del procesamiento de información. A continuación se hace una revisión acerca de las variables psicológicas que aparentemente intervienen en la generación del P300 como son: atención, memoria, respuesta de orientación, probabilidad del estímulo, expectación, equivocación, detección de la señal y toma de decisión. Esta revisión integra la información revisada por Hillyard y Picton (1987) y Hillyard y Kutas (1982).

6.3.1 P300 Y PROBABILIDAD DEL ESTIMULO

El P300 esta asociado con actividades cognitivas relacionadas a la extracción de información de un estímulo inesperado. La relación entre P300 y la probabilidad de presentación de estímulos, se ha estudiado extensivamente utilizando el paradigma "oddball" ó de detección de estímulos infrecuentes. Diversos estudios han encontrado que la amplitud del P300 depende de la probabilidad del estímulo. Duncan-Johnson y Donchin (1976) presentaron tonos aleatorios de baja y alta intensidad con diversas probabilidades de presentación y reportaron que la amplitud del P300 variaba en función inversa de la probabilidad del estímulo, también se observa un patrón similar cuando los sujetos llevan a cabo una respuesta motora.

Aparentemente, la tarea que utiliza el paradigma de detección de estímulos infrecuentes, involucra un proceso cerebral independiente de la modalidad sensorial ya que estimulando las modalidades visuales ó las auditivas se observa un P300 con mayor amplitud en zonas centro-parietales; no obstante, el P300 visual presenta una latencia mayor (Perraultn y Picton, 1984).

Cuando se presentan dos tipos de estímulos aleatoriamente, la amplitud del P300 se relaciona con la probabilidad de la categoría del estímulo relevante y no con la probabilidad de cada estímulo individualmente. Karlin y Martz (1973) comprobaron esto, presentando a los sujetos tres tonos diferentes, con dos de los cuales tenían que apretar un botón y con el último tono apretar un segundo botón. La amplitud del P300 dependió de la probabilidad de la respuesta más que la probabilidad de presentación del estímulo (Hillyard y Picton, 1987).

En algunas condiciones los sujetos pueden clasificar estímulos de una manera que no corresponde a la tarea asignada; por ejemplo, si una secuencia contiene dos clases distintas de estímulos frecuentes, solamente uno de los cuales requiere una respuesta, el otro generalmente evocara un P300 con una amplitud pequeña en lugar de un P300 de gran amplitud evocado por la presentación de estímulos infrecuentes (Pfefferbaum y cols., 1984). Según Courchesne y cols. (1978) estos hallazgos sugieren

que la desviación del estímulo irrelevante en una secuencia de estímulos atendidos puede provocar en el sujeto una atención momentánea y el P300 en respuesta a tal desviación puede habituarse rápidamente hasta que el sujeto aprende a clasificar el estímulo.

El P300 es sensible a dos probabilidades de presentación del evento: la probabilidad temporal y la secuencial. La probabilidad temporal se refiere a la frecuencia de ocurrencia de un estímulo por unidad de tiempo y la probabilidad secuencial es la frecuencia de ocurrencia como una proporción del número total de eventos.

6.3.2 P300 Y EXPECTACION

El concepto de expectación no ha sido definido muy claramente. Donchin y cols. (1978) sugirieron que la amplitud del P300 se encuentra correlacionada con un constructo psicológico de sorpresa, específicamente estímulos en una tarea relevante que sorprenden la expectación del sujeto. Esta expectación, ha sido propuesta como una variable que interactúa con otros factores para determinar la amplitud del P300. Posteriormente, el grupo de Donchin proponen un modelo cuantitativo más preciso de la expectación. De acuerdo a este modelo los cambios en la amplitud debido a la expectación está en función de tres factores: La memoria de un evento frecuente dentro de una secuencia de estímulos, la alternancia en la

secuencia, es decir, el número de estímulos consecutivos de una clase precedida por estímulos de otra clase diferente y por último con la probabilidad de presentación del evento.

Johnson y Donchin (1982) observaron que la manipulación de la probabilidad de la secuencia de un estímulo infrecuente produce cambios en la amplitud del P300, pero solamente cuando el sujeto reporta esos cambios. Diversos estudios indican que la amplitud del P300 es una medida general de la expectación subjetiva del sujeto para una categoría de un estímulo relevante; por tanto la expectación de un evento está determinada por una probabilidad temporal y por una secuencia a corto plazo de un evento (Hillyard y Picton, 1987).

6.3.3 P300 Y MEMORIA

La aparición del P300 y ondas asociadas, dependen de procesos perceptuales y mnémicos que están relacionados con el reconocimiento y clasificación de estímulos. Existe evidencia que el P300 puede evocarse por dibujos de personas, lugares, paisajes, etc. (Neville y cols., 1982 citado en Hillyard y Kutas, 1983). Este tipo de P300 claramente depende de la memoria de largo plazo para dibujos familiares y no de la ejecución de una tarea asignada.

Los PREs pueden aparecer en tareas donde un estímulo prueba es comparado con la huella de memoria de corto plazo de un estímulo precedente (Sanquist y cols., 1980 citado en Hillyard y

Kutas, 1983) también, Donchin y cols. (1977) sugirieron que el P300 está relacionado con un proceso de postdecisión que involucra el mantenimiento de una huella de memoria.

Chapman y cols. (1979) presentaron a los sujetos secuencias aleatorizadas de pares de números y de letras, en donde algunos números y/o letras fueron designados como relevantes. Los resultados mostraron que el segundo miembro del par relevante, al ser comparado con el primer par evocó un componente P300 de latencia larga. Esto podría ser esperado, sin que el P300 fuera producto de un disparo de reconocimiento de estímulos relevantes. El primer estímulo relevante del par evocó un componente P250 que se correlacionó con una medida conductual de recuerdo y fue interpretado como un signo de la memoria de corto plazo (Hillyard y Kutas, 1983).

Friedman y cols. (1981) también encontraron que los PREs a números en tareas que requieren la activación de la memoria de igualación de estímulos sucesivos, contienen varios componentes con latencia positiva, algunos de los cuales se correlacionaron con los requerimientos necesarios para la memoria de corto plazo y otros con reconocimiento de estímulos infrecuente. Se sabe que varios componentes tardíos positivos son evocados en un rango de 300-600 msec., durante tareas de reconocimiento y decisión (Hillyard y Kutas, 1983) y se ha postulado la participación de la memoria en la generación del P300. Para comprobar esto, Polich, Howard y Starr (1983) estudiaron a 96 sujetos normales entre los

5 y los 27 años a los cuales les aplicaron la subprueba de dígitos de la Escala de Inteligencia de Wescheler, además de que obtuvieron los PREs auditivos. Los resultados mostraron una correlación moderadamente significativa entre el pico de la latencia del P3a y P3b y los puntajes de la memoria total; no hubo relación entre la latencia de los demás componentes con los puntajes de memoria, sin embargo, los autores concluyeron en este estudio que el componente P300 puede ser un índice en las variaciones individuales de las habilidades mnésicas.

Howard y Polich (1985) estudiaron 24 niños entre los 5-14 años y 24 adultos ($\bar{X} = 29.6$) y también correlacionaron los puntajes de la prueba de memoria de dígitos con la latencia del P300. Los resultados mostraron una asociación entre el incremento en el puntaje de la prueba de memoria de dígitos y la latencia del P300 es decir, para ambos grupos la latencia del P300 se vio decrementada cuando se incremento la puntuación en la prueba de memoria de dígitos; no obstante, estos cambios fueron más aparentes en el grupo de niños.

Diversos estudios han utilizado el paradigma descrito por Sternberg (1966) para evaluar memoria a corto plazo; esta prueba consiste en presentar dígitos del 1 al 9 en serie de uno a tres items, con un intervalo fijo entre cada uno de los items, la tarea del sujeto consiste en apretar un botón cuando identifica el item prueba dentro de una secuencia, el sujeto sólo aprieta el botón cuando el item prueba está precedido por una cadena de

items. Starr y Barrenet (1987) utilizando esta prueba estudiaron a cuatro pacientes con afasia de conducción, los resultados mostraron una reducción en la amplitud en la onda positiva que apareció a los 450 mseg. Los autores concluyen que los déficit de memoria a corto plazo ocurre cuando los sujetos tienen que clasificar el estímulo.

Investigaciones que se han llevado a cabo con electrodos profundos, muestran evidencias que el componente P300 se origina en áreas mediales del lóbulo temporal que incluye estructuras cerebrales como la amígdala y el hipocampo. Estos sitios se han asociados con procesos de aprendizaje y memoria en el humano (Halgren y cols., 1980; Okada y cols., 1983).

6.3.4 P300, DETECCION DE LA SENAL Y DECISION ACERTADA

Cuando un sujeto escucha una señal que está cerca de su umbral de percepción, puede no detectar correctamente una señal en un ensayo; esta variabilidad en la respuesta perceptual de acuerdo a la teoría de detección de señales es debida a la experiencia sensorial que se produce cuando se presentan estímulos variables y que puede confundirse con un ruido sensorial que ocurre cuando el estímulo frecuente se presenta. El juicio perceptual respecto a la presencia o ausencia del umbral cercano a la señal, se ve reflejado por las variaciones en la amplitud del componente P300.

El P300 tiene mayor amplitud cuando se dan respuestas

correctas con una señal presente, pero disminuye cuando la señal no está (Ruchkin y cols., 1980). Cuando los sujetos reportan una concordancia de sus juicios con la detección de la señal, la amplitud del P300 se incrementa y decreta en latencia como una función de la detección del estímulo (Parasurama y cols., 1982).

Amplitudes pequeñas son asociadas con reportes erróneos de la presencia de una señal (falsa alarma) ó reportes correctos de una señal ausente. Con respecto a esto, Sutton y cols. (1965) propusieron que la amplitud del P300 está determinada por la cantidad de incertidumbre, basándose en la teoría de la información. La cantidad de información de un estímulo está inversamente relacionado con la probabilidad, la incertidumbre residual y con la equivocación, existiendo una alta concordancia asociada con menos equivocaciones. Ruchkin y Sutton (1978) observaron que una tarea que requiere de la detección de la señal evoca amplitudes del P300 como una función inversa de la equivocación asociada con la decisión.

6.4.4. P300 Y REFLEJO DE ORIENTACION

Los datos que indican la relación del P300 y la probabilidad de presentación del estímulo sugieren que el P300 podría ser considerado como un correlato de un reflejo de orientación (Ritter y cols., 1968, citados en Pritchard, 1981). Esto ha sido sustentado por una relación entre el registro de la respuesta pupilar y la probabilidad de presentación del estímulo. Sin

embargo, aunque se sabe que la amplitud del P300 se decremента considerablemente cuando se aumenta la probabilidad de estímulo prueba; se ha observado que si se presenta de manera intermitentemente con la presencia de estímulos frecuentes no se observa un decremento en la amplitud del componente. Por lo que se ha propuesto que el P300 visto como un reflejo de orientación, puede ser un fenómeno diferente del P300 que se genera con una atención constante a un estímulo infrecuente en una tarea relevante (Hillyard y Picton, 1987).

6.3.6 P300 Y PROCESOS DE EVALUACION DE ESTIMULOS

El componente P300 que se evoca por una señal, en una tarea relevante, está usualmente precedida por un pico negativo entre los 200 y 300 mseg, el N2 ó componente N200. A diferencia del P300 que presenta una distribución similar utilizando diferentes modalidades, el N200 tiene una distribución específica para cada modalidad. Con estímulos visuales se observa en áreas parietooccipitales y sobre el vertex con estímulos auditivos. Este componente, es producido como respuesta a modalidades específicas, que puede reflejar una evaluación de estímulos como un proceso de clasificación que precede al P300 y a la respuesta motora. Se ha sugerido una relación secuencial entre el N200 y el P300. Cuando se discrimina entre un estímulo frecuente de uno infrecuente se hace más difícil la tarea, entonces la latencia del N200 y P300 también se incrementa. Estos hallazgos, implican

que el proceso de discriminación del N200 da origen al P300, el cual refleja una fase subsecuente de un proceso de postdecisión (Hillyard y Picton, 1987).

Diversos procesos cerebrales probablemente contribuyen a las diferentes distribuciones del N200. Fitzgerald y Picton (1983) distinguieron entre una negatividad temprana que se sobrelapa con la onda positiva P2 y se incrementa con diferentes estímulos frecuentes distractores y con una negatividad tardía para estímulos infrecuente menos distractores.

Renault y cols. (1980) describieron dos subcomponentes del N200, que se producen al detectar la omisión de un estímulo visual dentro de una secuencia repetitiva. El componente N2a con una latencia de 220 mseg, tiene una amplitud máxima sobre regiones parieto-occipitales y el N2b que se presenta a los 256 mseg, que tienen una amplitud mayor en el vertex. Los autores sugieren que el N2a es producto de un procesamiento sensorial de una modalidad específica y que el N2b es un reflejo de orientación que detecta la omisión del estímulo (Hillyard y Picton, 1987).

Ritter y cols. (1983) realizaron una distinción similar entre una negatividad tardía asociada con la evaluación de un estímulo, a la que le llamaron componente "NA" que aparece entre los 200 y los 300 mseg, con una amplitud máxima en regiones temporoccipitales cuando se utilizan estímulos visuales. La duración del componente NA varía de acuerdo a la dificultad para

reorganizar el estímulo; subsecuente a la NA y más anterior en su distribución aparece la N200 junto con el P300; la NA y el componente N200 fueron interpretados como estados secuenciales de un proceso asociado con el reconocimiento y la clasificación de estímulos respectivamente.

6.3.7 P300 Y SIGNIFICADO DEL ESTIMULO

La amplitud del P300, es sensible al significado específico que tiene un estímulo para el sujeto y a variables como relevancia de la tarea y expectancia. El significado del estímulo ha sido manipulado en varios estudios usando dinero como reforzador. Johnston (1979) llevó a cabo un experimento en el cual, los sujetos apostaban dinero a la vez que predecían cual estímulo iba a ser el siguiente. En esta situación, el P300 incrementó su amplitud, cuanto más dinero apostaban y cuando los sujetos hacían sus propias apuestas y no cuando una computadora hacía las apuestas por ellos (Hillyard y Kutas, 1983).

Begleiter y Porjesz (1983) propusieron que el P300 incrementa su amplitud cuando un estímulo tiene un fuerte valor motivacional.

Cuando al sujeto se le da retroalimentación con respecto a su acierto o desatino en su juicio al detectar un estímulo, también se observa mayor amplitud del P300 (Picton y Low, 1971). En una simple situación de retroalimentación, los sujetos pueden predecir acerca de cual estímulo puede ocurrir; así, con el

estímulo subsecuente el sujeto confirma o denega la predicción y entonces se produce una onda P300 que depende de la probabilidad de cada estímulo presentado, observándose disminuida la amplitud del P300, cuando el sujeto reporta cual estímulo podría ocurrir.

Se han observado cambios en el P300 durante el proceso en el que los sujetos van aprendiendo el significado de una señal relevante. Johnston y Holcomb (1980) encontraron que el P300 seguido de un estímulo aviso incrementa su amplitud cuando el sujeto aprende que ese estímulo indica la probabilidad que tiene de aparecer el estímulo al que tiene que responder (estímulo imperativo). Peters y cols. (1977) mostraron que durante el aprendizaje de pares asociados, el P300 fue más grande después del estímulo-par inicial. Estas investigaciones indican que la amplitud del P300 refleja el aprendizaje del sujeto para detectar una señal relevante y a ignorar otros aspectos del evento.

Hillyard y Picton (1987) consideran que el P300 es un índice del funcionamiento adaptativo de varios sistemas cerebrales, que permiten llevar a cabo una reacción anticipatoria con la ocurrencia de un evento medioambiental significativo.

6.3.3 EL P300 COMO UN CRONOMETRO MENTAL

La latencia de los PRE varía de acuerdo a los procesos perceptuales y cognitivos involucrados. Los cambios en las tareas y latencias de los PRE son frecuentemente cuantificadas por

mediciones conductuales de un proceso rápido y se ha utilizado el tiempo de reacción (TR).

La naturaleza de la relación entre la latencia del P300 y el tiempo de reacción es muy controvertida ya que esta relación depende del tipo de instrucción que se da al sujeto, si se le indica que responda lo más rápido posible no hay correlación, pero si se le da más énfasis a la precisión de la respuesta, entonces si se presenta una correlación alta. En relación a esto Kutas y cols. (1977) llevaron a cabo un estudio en el que los sujetos tenían que dar juicios semánticos de una categoría para identificar estímulos visuales infrecuentes, utilizaron dos clases diferentes de respuestas: una respuesta rápida y otra precisa. Se observó un incremento sistemático en la latencia del P300 como una función de la complejidad del juicio semántico. Cuando los sujetos respondieron con una respuesta precisa, el tiempo de reacción siguió al pico P300 y estas dos medidas estuvieron altamente correlacionadas; cuando su respuesta fue adelantada, el tiempo de reacción ocurrió antes del pico P300 y entonces el número de errores se incrementó, encontrando una pobre correlación entre el tiempo de reacción y la latencia del P300.

Esto sugiere que el sujeto inicia su respuesta antes de que el estímulo sea completamente evaluado y proponen que el P300 y el tiempo de reacción reflejan la distribución de distintos procesos cerebrales. La latencia del P300 indica el tiempo que

requiere un estímulo para ser evaluado, decodificado y clasificado; y el tiempo de reacción involucra el tiempo requerido para la evaluación del estímulo así como la respuesta motora. También encontraron que decisiones erróneas son hechas con mayor frecuencia en ensayos que presentan tiempos de reacción cortos y en donde se observó que la respuesta fue precedida por el pico P300. Esto puede ser debido a que el inicio de una respuesta motora se da antes de que se complete la evaluación del estímulo, a este error impulsivo se le denominó "error rápido" y se distingue del "error lento" ya que este último aparece en el paradigma de detección de estímulos infrecuentes y se presentan cuando el estímulo a detectar es difícil de discriminar sensorialmente.

Todos los datos anteriores sugieren que el P300 aparece como un indicador de una señal de atención dirigida a la iniciación de una respuesta; no obstante, el P300 se genera aunque no haya una respuesta motora.

6.4 TIPOS DE P300

Después de que se han reportado muchos experimentos con diferentes tipos de estímulos, con una gran variedad de situaciones experimentales, que involucran diversos aspectos cognitivos como incertidumbre, presencia de eventos significativos, reflejo de orientación, reconocimiento selectivo, etc., se ha intentado unificar el constructo de P300

postulándose que el P300 refleja la actividad de un proceso específico que puede ser producido por una gran variedad de situaciones (Hillyard y Picton, 1978).

El curso de estas investigaciones, hicieron concebir al P300 como un fenómeno no unitario, postulando que no sólo existía un P300 sino había más de uno. Squires (1975) propuso la existencia de varios tipos de P300: el P3a, P3b, P3 frontal de tipo visual y un P300 del vertex.

Algunos criterios para considerar al componente P300 y sus diferentes tipos conforme a la siguientes características: a) distribución, b) morfología c) amplitud d) Latencia e) característica que pueden diferenciarse con base en diferentes situaciones psicológicas y a diferentes modalidades del estímulo (Donchin, 1979, citado en Pritchard, 1981).

A continuación se llevará a cabo un resumen de los múltiples componentes P300 elaborado por Squires, en 1975 y complementado por Courchesne y cols. (1975); Pritchard (1981).

1.- Cuando se presenta un estímulo de baja probabilidad, un estímulo que no es atendido y el sujeto está realizando otra actividad como el leer e ignora el estímulo (Tueting, 1978), ó cuando su presentación es intermitente, se genera un componente P300 denominado P3a. Este, presenta una latencia temprana, amplitud pequeña y una distribución fronto-central.

La amplitud del P3a está relacionado con el grado de contraste físico con el estímulo de fondo y con la probabilidad de presentación.

2.- Si un estímulo con una baja probabilidad de presentación es atendido en una tarea relevante aparece un P300 llamado P3b que tiene una latencia tardía, una gran amplitud y su distribución es parieto-central. El P3b tiene una distribución cerebral muy parecida con una gran variedad de tareas que requieren la detección de un estímulo infrecuente, que involucra estímulos con diversos niveles de umbrales, omisión de estímulos, discriminación auditiva y visual (Tueting, 1979).

3.- Existe otra condición que genera un P300 diferente que aparece con la presentación de un estímulo que es atendido dentro en una tarea irrelevante, o también cuando se presenta un estímulo intermitente el cual es fácilmente reconocido. En su presentación inicial, puede ser identificado como P3b (Pritchard, 1981), pero conforme se repiten las presentaciones decrementa su amplitud.

4.- Un estímulo novedoso produce el cuarto tipo de componente P300. El cual inicialmente tiene una distribución frontal, si se repite el estímulo este componente gradualmente cambia de localización hasta finalmente semejarse a la topografía del P3b. El cambio a una localización posterior de este P300, se produce por un estímulo novedoso, pero se ha observado que decrementa su amplitud con la repetición del estímulo. Para que un estímulo sea considerado novedoso debe de ser: complejo, llamativo, irreconocible y tener un componente abstracto para que no pueda ser descifrado ni decodificado fácilmente.

6.5 MECANISMOS NEURONALES

Se ha postulado que los PREs están generados por cambios en la polarización de las membranas celulares en el sistema nervioso; no obstante, los generadores neurales del componente P300 son aún desconocidos; en un principio se postuló que el P3a llamado frontal, era un fenómeno diferente del P3b ya que su topografía no es igual, reflejando generadores corticales diversos. Simons y cols. (1977) postularon que los PRE están generados por una fuente cortical difusa.

Roth y cols. (1978) sugirieron que diferentes amplitudes y latencias en la misma localización podrían ser producidos por múltiples generadores, en el que pudieran intervenir diverso número de vías y grandes grupos neuronales (Pritchard, 1981).

Wood y cols. (1980) encontraron que la generación del P300 estaba ampliamente distribuida en regiones cerebrales, lo que sugiere que no es producido por un generador cortical superficial, sino que es generado en áreas subcorticales. Investigadores como Halgren y cols. (1980) postularon que el componente P300 puede ser generado en estructuras subcorticales como la amígdala y el hipocampo; estudios llevados a cabo por Okada y cols. (1983) registrando los campos magnéticos con electrodos profundos en pacientes con epilepsia, proponen que el P300 se origina en el hipocampo y que está asociado con diversos sitios cerebrales; estos datos hacen pensar en la participación

de estructuras cerebrales involucradas en procesos mnésicos y de aprendizaje. Se ha relacionado con funciones cognitivas que pueden reflejar diferencias individuales (Polich, 1984).

También se ha postulado como generador del P300 al sistema tálamo cortical. Yingling y cols. (1984) estudiaron a un paciente con dolor crónico al que se le habían implantado electrodos subcorticales en el tálamo y en la sustancia gris periacueductal como alternativa terapéutica; se registro simultáneamente en el cuero cabelludo y en sitios subcorticales; por medio de respuesta táctiles de latencia corta confirmaron la localización de los electrodos. Presentaron estímulos infrecuentes los cuales fueron detectados por el sujeto y su respuesta estuvo acompañada de un componente P300 (actividad positiva) en el cuero cabelludo y una actividad negativa en el sitio subcortical con la misma latencia que la actividad positiva. Esta actividad no fue observada cuando se le presentaron estímulos frecuentes y fueron independientes de la respuesta motora.

Todos estos trabajos forman parte de las diferentes hipótesis de los generadores neurales de los PRE, sin embargo hasta el momento no existen datos concluyentes acerca de su posible origen.

6.6 P300, ENVEJECIMIENTO Y DEMENCIA

La amplitud y latencia del P300 en el ser humano se ha estudiado en las diferentes etapas del desarrollo.

Howard y Polich (1985) llevaron a cabo un estudio en niños (5-14 años), encontrando una latencia mucho mayor que en los adultos; también se han reportado latencias tardías en sujetos con retardo mental (Squires y cols., 1979) y en sujetos autistas (Polich y cols., 1986).

En relación a la latencia del P300 existe una gran variabilidad en los reportes realizados en sujetos adultos; Donchin (1981) reportó latencias promedio en adultos jóvenes de 300 mseg; Saelts y cols. (1984) encontraron latencia de 347 mseg en adultos normales sin embargo, en una población muy parecida Goodin y cols. (1978) reportan latencias entre los 400-420 mseg; mientras que Hendrickson y cols. (1979) encuentra latencias de 254 mseg (Goodin, 1986).

Parece con los datos anteriores, que no existe una latencia que pueda considerarse como constante, esto puede ser debido a que se utilizan paradigmas diferentes, es decir, presentación estímulos visuales, auditivos, con letras, etc.

Goodin y cols. (1978) fueron de los primeros grupos en reportar que personas de edad avanzada presentan latencias de P300 tardías en respuesta a señales auditivas; se sabe pues, que existe un incremento de la latencia conforme se va envejeciendo. Pfefferbaum y cols. (1984b) estudiaron a 135 sujetos sin patología psiquiátrica, con un rango de edad de 18 a 90 años a los cuales presentaron estímulos infrecuentes y

frecuentes para obtener PRE tanto visuales como auditivo reportaron un recorrimiento de la latencia de 1-1.5 mseg/año. Gordon y cols. (1986) también reportaron un incremento en la latencia del P300 de 0.91 mseg/año en un rango de 15 a 89 años, sin embargo este valor aumenta después de los 40 años, al igual que otros estudios han reportado un incremento de 1 a 2 mseg/años ya sea utilizando estímulos visuales, auditivos y somato-sensoriales (Goodin y cols., 1978; Picton y cols., 1984).

También existen diferencias en la latencia y en la amplitud entre hombres y mujeres; Schenkerberg (1970) encontró potenciales con una mayor amplitud en hombres que en mujeres antes de la adolescencia. Schwartz (1965), reportó que las mujeres de edad avanzada presenta una amplitud mayor y latencias más cortas que los hombres. Con estos hallazgos se postula la evidencia de mecanismos regulados por controles hormonales, aunque estas diferencia no solo son de aspectos endocrinos (Hillyard y Picton, 1987).

El efecto de la edad en la amplitud del P300 no ha sido consistente en diferentes estudios. Algunos reportan un decremento en la amplitud del P300 (Goodin y cols., 1978; Brown y cols., 1983) pero otros reportes indican que la amplitud se mantiene estable (Ford y cols., 1982; Pfefferbaum y cols., 1980). Algunos autores argumentan que los cambios en la amplitud pueden ser debidos a un incremento en la variabilidad de la latencia del P300 con la edad, produciéndose amplitudes pequeñas. Las

discrepancias en los voltajes y latencias reportados pueden ser debidas a las diferencias entre la población de pacientes estudiados.

También se ha estudiado como varía la distribución del P300 con la edad. Pfefferbaum y cols. (1984) observaron que con el incremento de la edad, el componente P300 tiene mayor amplitud en áreas frontales. Picton (1984) no encontró lo mismo pero reportó que la amplitud del P300 es más pequeña en el vertex que en otros sitios cerebrales. Estos hallazgos fueron explicados por el incremento temporal de separación de los componentes P3a y P3b con la edad. En sujetos de edad avanzada se ha observado que el P3b parietal se sobrelapa menos con el P3a del vertex.

La relación entre latencia tardía y demencia ha sido ampliamente estudiada. Goodin y cols. (1978) reportaron que el componente P300 incrementa su latencia dependiendo de la edad en pacientes con diferentes tipos de demencia comparados con sujetos sin patología neurológica. Sin embargo, Pfefferbaum y cols. (1984) encontraron que pacientes con evidencia clínica de deterioro cognitivo tuvieron latencias muy parecidas a las del grupo de sujetos controles.

Un estudio realizado por Goodin (1986) en el cual evaluó la latencia del P300 en pacientes con demencia y con fluctuaciones en sus estados cognitivos encontró que la latencia se correlaciona con el estado cognitivo del paciente; Polich y cols. (1986) realizaron un estudio en 39 pacientes con demencia

encontrando una correlación entre latencias tardías y demencia primaria degenerativa evaluada con la escala global de deterioro cognitivo. Slaets y Fortgens (1984) estudiaron a tres grupos de pacientes, 42 pacientes con demencia, 29 sin demencia y 10 sujetos controles y encontraron diferencias significativas en la latencia del P300 entre el grupo control y el grupo de pacientes con demencia; estas diferencias no se observaron entre los pacientes con demencia y sin demencia.

Gordon y cols. (1986) realizaron un estudio con 107 sujetos divididos en cuatro grupos, el primer grupo lo formaron 55 sujetos controles, el segundo estuvo integrado por 20 pacientes con demencia (14 con diagnóstico de demencia primaria degenerativa y 6 multi-infarto), el tercero lo conformaron pacientes con diagnóstico de esquizofrenia de tipo paranoide y el cuarto grupo por 17 pacientes con depresión (5 de tipo bipolar y 12 de tipo unipolar). Obtuvieron PREs auditivos por medio del paradigma de detección de estímulos infrecuentes y encontraron que los pacientes con demencia tuvieron latencias tardías, seguidos por los pacientes deprimidos, esquizofrénicos y normales. Hubo diferencias significativas cuando se comparó al grupo con demencia y los demás grupos, aún cuando, no se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los demás grupos entre sí. El 80% de los pacientes con demencia tuvieron un retraso en la latencia mayor de dos desviaciones estándar.

La latencia anormal del P300 ha sido asociada con una gran

variedad de síndromes neurológicos. En pacientes con Enfermedad de Alzheimer y con síndrome de Korsakoff, St Clair y cols. (1985) reportaron un incremento significativo en la latencia del P300 así como una disminución en la amplitud. En un estudio longitudinal realizado con poblaciones similares a la anterior, St Clair y cols. (1986) describieron que conforme el grupo con Alzheimer presentaba deterioro cognitivo caracterizado por problemas de orientación, alteraciones en el lenguaje, lectura, escritura, problemas de memoria etc., su latencia del N200 y P300 estaba alargada, así como un decremento en la amplitud del P300. En los pacientes con síndrome de Korsakoff se observaron pequeños cambios en la latencia, pero no se correlacionaron con las pruebas neuropsicológicas que no indicaban deterioro cognitivo tan severo.

Goodin y Aminoff (1986) estudiaron 48 pacientes con demencia, 22 pacientes con demencia de tipo Alzheimer, 13 con Enfermedad de Huntington y 13 con E.P., a todos los pacientes se le aplicó el Mini Mental State con el fin de valorar el deterioro intelectual; el grupo control estuvo conformado por 40 sujetos con un rango de edad de 20 a 80 años. Se les registraron PREs auditivos encontrando que los tres grupos con patología presentaron una latencia recorrida de los picos N100 y P300 comparados con el grupo control. Los dos grupos fueron diferentes, en uno estuvieron los pacientes con enfermedad de Alzheimer y en el segundo grupo los pacientes con enfermedad de Huntington y

enfermedad de Parkinson. Los pacientes con enfermedad de Huntington fueron diferentes de los pacientes con E.P. ya que los primeros tuvieron amplitudes más grandes en el pico P2. Con estos resultados los autores proponen que se puede clasificar el grado de demencia utilizando un modelo de regresión. Estos hallazgos apoyan la teoría de la existencia de los dos tipos de demencia, la cortical y la subcortical.

Hansch y cols. (1982) reportaron un incremento significativo en la latencia del P300 en un grupo de pacientes con E.P. Cohen (1983) también observó latencias tardías en pacientes con enfermedad renal crónica. Pfefferbaum y cols (1979) también describieron latencias significativamente más grandes en pacientes con alcoholismo comparados con sujetos controles.

Wright y cols. (1988) estudiaron a 25 pacientes con E.P. con rango entre los 45-79 años y compararon su ejecución con 31 sujetos controles con edades muy similares a la de los pacientes con E.P., encontraron amplitudes reducidas en el grupo con E.P. en todas las regiones cerebral registrada en tareas tanto visuales como auditivas, la latencia del P300 evocado por un estímulo visual estaba incrementada no así en tareas auditivas.

Rodin y cols. (1989) compararon el P300 de 30 pacientes epilépticos y 27 sujetos normales. La latencia del P300 se incrementó significativamente en todos los pacientes, pero este incremento fue observado en un 10% de los pacientes mayores de 50 años.

La latencia del P300 como un índice objetivo de deterioro

cognitivo ha sido utilizado para evaluar los efectos con diversas sustancias. Loring y Meador (1989) administraron dos antihistamínicos a sujetos jóvenes y observaron que la terfenadine produce menos lentificación en el P300 que la clorfeniramina, este es uno de los muchos experimentos que utilizan el P300 como un índice de cambio cognitivo por alguna sustancia. Callaway y cols. (1985) reportaron que sustancias anticolinérgicas como la escopolamina, puede retardar el P300 y el tiempo de reacción.

Se ha sugerido que la latencia y la amplitud del P300 en conjunto son medidas mucho más objetivas para determinar el grado de demencia y que la distribución del P300 podría servir para realizar diagnósticos clínicos (St Clair y cols., 1985). Por ejemplo Canter y cols. (1982) encontraron que la amplitud del P300 esta lateralizado hacia el hemisferio derecho en pacientes con Alzheimer. A pesar de que Pfferfferbaum (1982) reportó que la latencia del P300 no estaba suficientemente retardada en muchos casos de pacientes con demencia y que por lo tanto no se justificaba el uso del P300 como una prueba diagnóstica.

Leppler y Greenberg (1984) encontraron que un retardo del P300 ocurre en casos moderados de demencia comparado con normales además de que no encontraron cambios significativos entre normales y pacientes con demencia arterioesclerótica ni tampoco al ser comparados con pacientes con deterioro neurológico (Gordon y cols., 1986)

Otros estudios han intentado cuantificar la relación entre

las alteraciones neuropsicológicas y cambios en la latencia del P300.

Lai y cols. (1983) llevaron a cabo un estudio en un grupo de pacientes ancianos en el que encontraron una correlación negativa y significativa entre la latencia del P300 y los puntajes del Mini Mental State (MMS) concluyendo que a mayor latencia menor puntaje del MMS; pero esto no fue encontrado en otras poblaciones. Pfefferbaum y cols. (1984) que estudiaron a dos grupos de pacientes deprimidos y esquizofrénicos que fueron evaluados con el Mini-Mental-State y sus puntajes se correlacionaron con la latencia del P300 pero no hubo diferencia significativas entre la latencia y el puntaje del MMS. Sin embargo, observaron que en 3 de 4 sujetos, el P300 estaba disminuido en su latencia y tuvieron puntajes disminuidos en el MMS, concluyendo que mayor deterioro cognitivo no siempre está asociado con una latencia del P300 tardía.

Mansch y cols. (1982) llevaron a cabo correlaciones en pacientes con E.P. entre la latencia de P300 y diversas variables, encontrando correlaciones significativa con la edad, la duración de la enfermedad, con los puntajes de las Matrices Progresivas del Raven y la prueba de Symbol Digit Modalities Test (SDNT). Polich (1983) encontró una relación entre latencia temprana del P300 con una buena ejecución en pruebas de memoria de dígitos en sujetos sin patología neurológica.

Rodin y cols. (1989) llevaron a cabo una relación entre

pruebas neuropsicológicas y la latencia del P300 en un grupo de epilépticos encontrando una escasa relación, solamente fue significativa la Prueba Trials B, que consiste en conectar números y letras consecutivamente tan rápido como sea posible y en una prueba de fluidez verbal.

6.7 P300 Y PACIENTES PSIQUIÁTRICOS

En pacientes psiquiátricos se ha reportado una reducción en la amplitud del P300. Estos hallazgos se observan más evidentes en pacientes esquizofrénicos.

Baribeau-Braun y cols. (1983) llevaron a cabo un estudio en pacientes esquizofrénicos encontrando una mayor amplitud de N100 en aquellos pacientes que utilizan dosis pequeñas de medicamento, no así en aquellos con dosis medicamentosas más grandes, aunque Steinhaver y Zubin (1982) citado en Blackwood y cols. 1987 no encontraron cambios en el N100 ni en el P300 y no hubo correlación entre la dosis de medicamento y la amplitud; no concordando con estudios realizados por Pfefferbaum (1984) en el que reporta una reducción en la amplitud de N100 pero ningún cambio en el P300, con respecto a la latencia del P300 ésta se encontraba significativamente recorrida en comparación con el grupo control. En otro estudio realizado por Roth y Cannon, (1982) también con pacientes esquizofrénicos se encontró una latencia larga en el P300 concordando con el estudio reportado por Pfefferbaum (1984).

En una investigación que realizaron Blackwood y cols. (1987)

estudiaron a 24 pacientes esquizofrénicos, 16 pacientes deprimidos y 59 sujetos controles. Reportaron que en el grupo con esquizofrenia, la latencia del P300 estuvo más recorrida comparada con el grupo control y con el grupo de pacientes deprimidos, en este último grupo la latencia del P300 no fue diferente a las del grupo control, sin embargo, las amplitudes del P300 se vieron decrementadas en ambos grupo con patología; después de un tratamiento farmacológico los pacientes con depresión evocan amplitudes muy parecidas a las del grupo control. Con respecto a otros componentes la latencia del N200 junto con la del P300 estaba prolongada en el grupo de pacientes esquizofrénicos pero no en el de paciente con depresión. Las amplitudes del N100, P200, N200 estuvieron reducidas en ambos grupos comparados con los sujetos controles.

Estudios realizados por Pfefferbaum y cols. (1984) en pacientes con depresión encontraron que la amplitud del P300 estaba reducida. Con respecto a los otros componentes Pfefferbaum y cols. (1984) encontraron que el complejo N100-P200 no estaba contaminado por el P300, además de que en los pacientes con demencia y esquizofrenia el P200 se encuentran más temprano. Los pacientes con demencia y el grupo de deprimidos presentaron una amplitud del N100 y del P200 disminuida mientras que el grupo conformado con pacientes esquizofrenicos solo tuvieron una amplitud disminuida en el N100. La amplitud del N200 fue más pequeña en el grupo control que en los grupos de pacientes con

demencia y con esquizofrenia.

Con todos estos estudios se puede observar que la búsqueda por índices más objetivos con el fin de detectar la presencia de alguna patología cerebral se ve dirigida hacia las evaluaciones electrofisiológicas; sin embargo, las valoraciones clínicas, neuropsicológica o neurológica se verían reforzadas y apoyadas si estos índices ayudarán a realizar diagnósticos mucho más acertados.

6.8 CONCLUSIONES GENERALES DEL P300

Con la revisión anterior, se evidencia la discrepancia entre los aspectos cognitivos con los que se ha asociado al P300; en general, se ha encontrado que la amplitud de P300 puede estar determinada por la probabilidad de presentación, el significado, la discriminación del evento y con variables como el nivel de incertidumbre, con la equivocación, huella de memoria en la identificación y discriminación de estímulos y con procesos que involucran etapas tempranas en la toma de decisiones.

A la latencia, al igual que la amplitud, le han sido adjudicados diversos correlatos cognitivos; se ha postulado que la latencia del P300 refleja el tiempo requerido para evaluar, discriminar y comparar con la huella de memoria un estímulo.

7. Desarrollo de la Investigación

En los últimos años, una gran parte de la investigación se ha dirigido a la relación entre los potenciales relacionados a eventos (PRE) y el procesamiento de la información en el cerebro. Los PRE pueden estar relacionados con eventos específicos como son: estímulos sensoriales, actividad motora ó con procesos cognoscitivos.

Uno de los PRE más utilizado a nivel clínico como índice de demencia es el componente P300, que aparentemente está relacionado con atención, memoria, toma de decisión, resolución de incertidumbre, etc.

Las implicaciones clínicas del componente P300 aún no son claras; algunos estudios han reportado cambios en la latencia de este componente en poblaciones con demencia, sin embargo, los métodos utilizados no permiten un análisis detallado de los procesos cognoscitivos con los que se asocia la latencia y el voltaje del P300.

El objetivo del presente estudio fue correlacionar las características neuropsicológicas, con la amplitud y la latencia del componente tardío relacionado a eventos (P300), en una población de pacientes con E.P.

7.2 METODO

Sujetos.- Se estudiaron 19 pacientes con E.P., 13 de los cuales eran hombres y 6 mujeres con una edad promedio de 47.1 años y un

rango de 34 a 63 años, el promedio en su nivel de escolaridad formal fue de 8.5 años con un rango de 1 a 18 años y un promedio de 8.5 años de tiempo de evolución de la enfermedad con un rango de 3 a 15 años.

Todos los pacientes estaban controlados con Levodopa, en la clínica de Parkinson del Hospital de la Raza.

MATERIAL NEUROPSICOLOGICO

Se utilizó una batería de pruebas neuropsicológicas que incluyó el Esquema de Diagnóstico Neuropsicológico (Ardila Ostrosky y Canseco, 1981), instrumento derivado de los procedimientos diagnósticos desarrollados por Luria (1977), el cual fue estandarizado en una población mexicana (Ostrosky, 1985, 1986) y que, además, ha demostrado que puede discriminar entre una población normal y una población patológica (Ostrosky-Solis y cols., 1986).

El esquema explora nueve áreas diferentes:

- I. Funciones Motoras.- Incluye tareas que requieren la coordinación, reproducción y repetición de movimientos gruesos y finos con la mano, brazo y boca; la organización de secuencias motoras y alternancia espacial.
- II. Conocimiento Somatosensorial.- Evalúa la discriminación y la memoria a estímulos táctiles, reconocimiento de formas y transferencia de posiciones.
- III. Reconocimiento Visoperceptual y Visoespacial.- Explora el conocimiento de dibujo simples y complejos, discriminación figura-fondo, cierre, análisis y síntesis visual, reproducción de dibujos, ensamble de figuras y diseño con cubos.

- IV. Conocimiento Auditivo y Lenguaje. Esta conformado por tareas de detección, discriminación y reproducción de sílabas y secuencias verbales así como memoria de sílabas.
- V. Procesos Cognoscitivos.- Explora el razonamiento lógico, la clasificación de objetos, comprensión de analogías y completamiento de figuras.
- VI. Lenguaje Oral.- Requiere de la reproducción de palabras fluidez verbal, comprensión, denominación y memoria verbal.
- VII. Lectura.- Esta subprueba explora la lectura de reconocimiento de sílabas, letras, palabras, oraciones, así como la lectura de párrafos en voz alta y en silencio.
- VIII. Escritura.- Evalúa la ejecución en la escritura a la copia y al dictado.
- IX. Cálculo.- Explora nociones de matemáticas y operaciones aritméticas.

El Esquema consta de 95 reactivos de los cuales se obtiene en total 195 calificaciones que enfatizan dos aspectos: 1) la calidad de los errores; cada reactivo se valora según uno o varios criterios y no simplemente si el sujeto ejecuta o no la tarea, 2) realiza una cuantificación sencilla según tres categorías: 0.- ejecución normal; 1.-ejecución regular, moderadamente anómala y 2.- ejecución imposible de realizar. Así, puntajes altos indican una ejecución deficiente. Para esta investigación se utilizaron solamente cuatro subpruebas del esquema: Funciones motoras, conocimiento somatosensorial, reconocimiento visoperceptual y procesos cognoscitivos.

Para obtener información adicional acerca de funciones cognoscitivas y conductuales que se han reportado afectadas en

pacientes con E.P., como son atención, memoria, fluidez verbal, depresión se administraron diversos instrumentos neuropsicológicos, todos ellos, ampliamente utilizados en la práctica e investigación clínica. Se incluyeron seis subpruebas de la escala de Memoria de Weschler en donde puntajes menores indican una ejecución deficiente (Weschler, 1945), la prueba de fluidez verbal consistió en pedirle al paciente que dijera el mayor número de nombres de personas (Goodglass y Kaplan, 1972), la prueba de percepción visual (MVPT) (Colarusso y Hammill, 1973) y el inventario de Beck para la depresión en su versión corta (Beck y Beck, 1972).

MATERIAL ELECTROFISIOLOGICO

Se llevó a cabo el registro electroencefalográfico utilizando un poligrafo GRASS modelo 8-16D con 14 canales. Se usaron electrodos de plata que fueron adheridos al cuero cabelludo del paciente con una pasta de material conductor. Los potenciales fueron capturados por una computadora tipo PC (PINE-AT), a través de un convertidor analógico digital de 12 bits, cuyo disparo fue sincronizado con un estimulador GRASS-S48.

7.2.4 PROCEDIMIENTO:

Neuropsicológico: Se administró la batería de pruebas neuropsicológicas a cada pacientes en forma individual y el número de sesiones dependió del avance de cada uno.

Electrofisiológico: El sujeto se sentó en una silla, se le colocaron audífonos y en una mesa pequeña frente a él, se dispuso un interruptor; una vez que el paciente se adaptó a la situación experimental se procedió a explicar lo que tenía que llevar a cabo.

Los PRES se registraron empleando un paradigma de discriminación auditiva simple. Se presentaron 400 estímulos en forma binaural a través de unos audífonos, en 10 sesiones de 40 estímulos cada una; los estímulos estuvieron conformados por tonos de 100 y 1000 Hz, que fueron presentados con una duración de 40 msec y una intensidad de 60 dB, el intervalo interestímulo fue de 1.5 segundos.

En el paradigma clásico para generar la onda P300, un estímulo de una clase particular (100 ó 1000 Hz) ocurrió en forma regular (estímulo estándar) y, ocasionalmente, fue reemplazado por el otro tono (estímulo prueba), ante el cual el paciente tenía que responder oprimiendo un botón. Se presentaron un total de 400 estímulos, 320 correspondieron a tonos frecuentes (100 Hz) y 80 de ellos a tonos infrecuentes (1000 Hz). La tarea del sujeto consistió en apretar el interruptor cuando escuchara el tono infrecuente ó estímulo prueba (ver fig. 8).

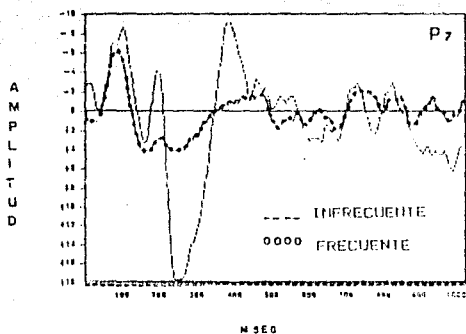
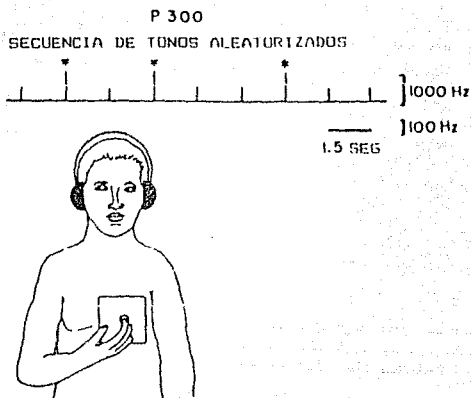


Fig. 8 Esquema del paradigma de detección de estímulos infrecuentes, en el que se puede observar el potencial de un paciente. El P300 aparece cuando el estímulo infrecuente es atendido, en cambio la línea con círculos muestra que, el estímulo frecuente no genera el P300.

Se utilizaron registros monopolares, usando como referencia los lóbulos auriculares cortocircuitados y se hicieron valoraciones de EEG espontáneo registrando las siguientes zonas corticales de acuerdo al sistema 10-20 internacional: F3, F4, Pz. Se monitoreó el movimiento ocular con electrodos colocados en el canto inferior externo y en el canto superior interno del ojo derecho; además de que se utilizó como tierra un electrodo colocado en la frente del sujeto.

La amplificación usada fue de + 5mm para 50 microvolts, con una velocidad del papel de 15 mm/seg. El ancho de la banda utilizada fue de 1 a 70 Hz. La impedancia de los electrodos fue menor a los 10 kilohms.

Los pacientes fueron evaluados tanto neuropsicológicamente como electrofisiológicamente durante el período de máximo efecto del medicamento el cual fue independiente en cada paciente.

ANÁLISIS DE LA SEÑAL:

Las señales fueron muestreadas a través de un convertidor analógico/digital, cada señal estuvo formada por 256 puntos con un intervalo de 4 mseg, siendo registrados un total 1024 milisegundos. Las señales fueron grabadas y almacenadas en una computadora tipo PC para su análisis posterior.

(*) Los programas utilizados para la captura y análisis de los potenciales relacionados a eventos, así como para el análisis estadístico fueron realizados por el Mtro. Miguel Angel Guevara de la Unidad de Computo e Informática (UCCI) de la Facultad de Psicología, UNAM.

El análisis de los potenciales, consistió primero en eliminar los tramos de la señal que presentaron artefactos debido a movimientos oculares ó musculares. Una vez seleccionados y agrupados los tramos buenos fueron comparados con la secuencia de los estímulos infrecuentes y frecuentes, obteniendo un promedio de potenciales en cada sujeto.

Para la medición de los componentes se establecieron los rangos de latencias para cada componente: el N100 (pico negativo de mayor amplitud existente entre los 70-120 mseg), el P200 (pico positivo con mayor amplitud entre los 155-220 mseg), el N200 (pico negativo evocado entre los 230-280 mseg), el P300 (pico positivo con mayor amplitud entre 275-350 mseg) y una onda lenta negativa que aparece entre los 360-700 mseg. La amplitud de cada componente se midió en relación a una línea base cortocircuitada.

Posteriormente, se identificaron visualmente los picos de mayor amplitud en esos rangos de latencia y los valores de la latencia y amplitud fueron localizados en un listado digital de los PREs. En los casos en que se presentaron dos picos con una amplitud parecida y con la misma polaridad dentro del rango de latencia de alguno de los componentes, se obtuvo un promedio de amplitud y latencia de esos pico; en aquellos casos en los que existió duda, se comparó todo el potencial con otra zona con el fin de identificar adecuadamente los componentes y poder medir su latencia y su amplitud.

ANALISIS ESTADISTICO:

Para evaluar la interrelación entre las variables neuropsicológicas y electrofisiológicas se llevó a cabo un análisis de componentes principales, en el cual se incluyó a todas las variables neuropsicológicas (13 variables) y los voltajes y las latencias de los componentes N1, P2, N2, P3 y O.L. en las tres derivaciones, F3, F4 y Pz (30 variables).

Para un análisis más específico de la relación entre los componentes electrofisiológicos y las pruebas neuropsicológicas se utilizó la correlación producto-momento de Pearson. Se consideraron significativas al $p < 0.05$ los puntajes mayores a 0.456 (Guilford y Fruchter, 1985).

RESULTADOS

En la fig. 9 se compara el potencial de un sujeto para el tono frecuente y para el tono infrecuente. En el PRE para el tono frecuente se observan los componentes N1, P2, mientras que el PRE para el tono infrecuente se observa el componente N1, N2, P2 y la generación del P300.

La fig. 10 muestra los PREs de cuatro sujetos con E.P. y la identificación de cada uno de los componentes. Se identificó la latencia de los componentes de acuerdo a los rangos ya establecidos para cada componente: el N100 (pico negativo de mayor amplitud existente entre los 70-120 mseg), el P200 (pico positivo con mayor amplitud entre los 155-220 mseg), el N200 (pico negativo evocado entre los 230-280 mseg), el P300 (pico positivo con mayor amplitud entre 275-350 mseg) y una onda lenta negativa que aparece entre los 360-700 mseg; y la amplitud fue medida en relación a una línea base cortocircuitada. Se puede observar que a pesar de que se encontraron variaciones interindividuales en la morfología del potencial, la generación del P300 fue constante en todos los individuos; en la figura la línea punteada representa el gran promedio de los 19 sujetos y se puede observar como los valores de estos individuos se desvian muy poco de los valores grupales, el promedio de la latencia fue de 291 mseg.

La tabla II presenta los puntajes promedios que obtuvieron los pacientes con E.P. en cada una de las pruebas

neuropsicológicas. En relación a los puntajes de una población normal previamente estudiada (Ostrosky Solis y cols., 1989) se observa que los pacientes presentan en las cuatro primeras pruebas puntajes mayores que indican alteraciones en la programación motora, deficiencias en la ejecución de tareas que exigían alternancia espacial, organización de secuencias motoras y deficiencias visoperceptuales y visoespaciales; en el otro grupo de pruebas se observan puntajes menores que muestran trastornos de memoria y disminución de la fluidez verbal, en casi todas pruebas se encontraron diferencias significativas al aplicar la prueba t de Student, sin embargo en lo que respecta a la depresión no se encontró diferencias significativas.

En el análisis de componentes principales, los primeros cuatro componentes explicaron una varianza total de 64.32 % (ver tabla III).

El factor 1 obtuvo un eigenvalor de 10.07 que explica un 23.42% de la varianza y estuvo integrada por variables neuropsicológicas que valoran aspectos de memoria y con excepción del componente N1, todas las otras latencias de los componentes P200, N200, P300 y O.L. formaron parte de este factor, los voltajes que formaron parte de este factor fueron el P200 en las zonas F3, F4 y el P300 en las tres zonas registradas (F3, F4, Pz). El segundo factor tuvo un eigenvalor de 6.44 que explica una varianza de 14.99; este componente estuvo integrado por pruebas que evalúan la organización secuencia de la información y la capacidad de abstracción, con voltajes del componente N100, en

sus tres derivaciones y el N200 en la zona F4 y con la latencia del P200, en las derivaciones F3, Pz. El tercer factor tuvo un eigenvalor de 4.0 con un 13.96% de la varianza y estuvo formado por la prueba de reconocimiento visoperceptual con los voltajes del N100 (zonas F4, Pz), el P200 en sus tres derivaciones, el N200 (en zonas F4, Pz) y la onda lenta en sus tres derivaciones y, por último, el cuarto factor con un eigenvalor de 4.31 con una varianza explicada del 10.05%, que estuvo formado por tareas de conocimiento somatosensorial y dígitos directo de la Escala de Memoria de Weschler con voltajes del p200 (derivación F4) y el N200 (derivación F3) y con la latencia del N100 en sus tres derivaciones. El resto de los factores que explico el 37.61 % incluyó únicamente aspectos electrofisiológicos.

Con el fin de conocer la asociación mas específica entre las variables estudiadas se aplicó una prueba de correlación producto-momento de Pearson entre las variables neuropsicológicas y las latencias de todos los componentes. Las tablas IV y V presentan los coeficientes de correlación de Pearson entre las latencias y los voltajes con cada una de las pruebas neuropsicológicas. La tabla VI resume las correlaciones significativas al $p < 0.05$ de la latencia y el voltaje del componente P300 en cada una de las derivaciones con las variables neuropsicológicas.

Estos datos indican una asociación significativa de la latencia y el voltaje del componente P300 con las pruebas que involucran memoria.

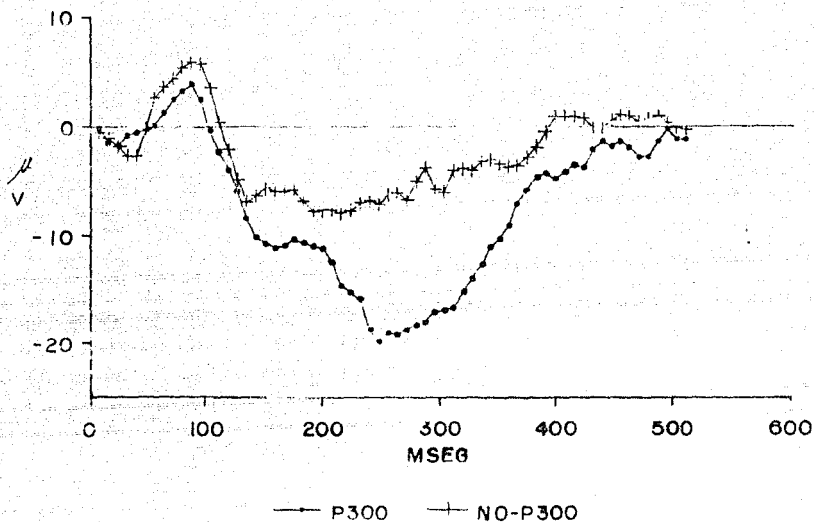


Fig. 9 Potencial promedio de un sujeto con E.P. Nótese la diferencia en cuanto a la morfología de la onda P300 con respecto a la NO-P300.

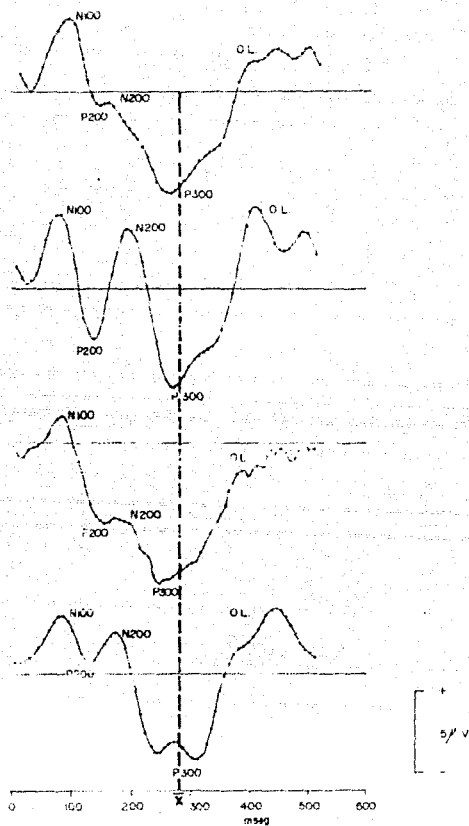


Fig. 10 Potenciales evocados de cuatro sujetos, en los que se puede observar las diferentes morfologías. La línea punteada indica el promedio del P300 en los 19 sujetos estudiados; se puede ver claramente, que el valor del P300 en estos sujetos es muy similar al promedio grupal.

Tabla II. Ejecución de los pacientes con enfermedad de Parkinson en las pruebas neuropsicológicas. Se puede observar déficits significativos en los pacientes con E.P. al comparar sus puntajes con los puntajes de los sujetos normales.

GRUPO PRUEBA	NORMAL MEDIA (DS)	ENFERMEDAD DE PARKINSON MEDIA (DS)	
FUNCIONES MOTORAS			
	1.2 (0.16)	15.3 (7.5)	p < 0.01
CONOCIMIENTO SOMATOSENSORIAL			
	1.0 (0.12)	3.0 (2.0)	p < 0.05
RECONOCIMIENTO VISOPERCEPTUAL			
	1.1 (0.12)	9.2 (6.5)	p < 0.05
PROCESOS COGNOSCITIVOS			
	1.5 (0.43)	2.1 (1.5)	p < 0.05
FLUIDEZ VERBAL			
	25.1 (1.4)	18.4 (6.7)	p < 0.05
MVPT			
	39.2 (0.80)	33.4 (5.4)	p < 0.05
BECK			
	4.0 (1.2)	3.4 (2.3)	no signif.
CONTROL MENTAL			
	6.4 (0.22)	4.5 (1.6)	p < 0.05
DIGITOS DIRECTO			
	5.8 (0.19)	4.7 (0.8)	p < 0.05
DIGITOS INVERSO			
	4.0 (0.31)	3.5 (0.8)	p < 0.05
MEMORIA AUDITIVA			
	17.4 (2.1)	13.4 (3.3)	p < 0.05
MEMORIA VISUAL			
	11.0 (0.70)	8.5 (4.3)	p < 0.05
MEMORIA LOGICA			
	12.5 (1.47)	6.5 (2.5)	p < 0.01

Tabla 11. Componentes principales entre las variables neuropsicológicas y electroencefalográficas. Se expresan los porcentajes de distribución a la varianza acumulada. Indícase que la latencia y el voltaje del P100 fueron agrupados en el primer componente junto con pruebas de memoria.

Varianza total: 0.141

FACTOR 1 (12.42 %)

Funciones Motoras	0.266
MVPT	-0.534
Digitos directo	-0.468
Digitos Inverso	-0.484
Memoria auditiva	-0.512
Memoria visual	-0.578
Memoria lógica	0.511

VOLTAJE	
P100 F3	0.553
F4	0.543
P7	-0.552
P100 F4	-0.558
PZ	-0.602

LATENCIA	
F3	0.578
P200 F4	0.462
PZ	0.786
F3	0.839
N200 F4	0.844
P7	0.801
F3	0.583
P200 F4	0.462
PZ	0.786
F3	0.659
N400 F4	0.693

FACTOR 2 (11.76 %)

Reconocimiento Visoperceptual	-0.524
Procesos Cognoscitivos	-0.507
BECK	-0.586
Control Mental	0.630
Memoria Auditiva	0.574

VOLTAJE	
P100 F3	0.553
F4	0.543
N200 F4	0.499

LATENCIA	
P100 F3	0.595
PZ	0.517

FACTOR 3 (11.76 %)

Reconocimiento Visoperceptual	0.542

VOLTAJE	
P100 F4	0.597
F3	0.578
P7	0.539
P100 F4	0.567
P7	0.545
N200 F4	0.570
PZ	0.677
F3	0.588
N400 F4	0.771
PZ	0.448

FACTOR 4 (11.76 %)

Conocimiento Somatosensorial	0.549
Digitos Directo	0.549

VOLTAJE	
P200 F4	0.564
N200 F3	0.542

LATENCIA	
F3	0.671
F4	0.552
PZ	0.646

Tabla VI Grado de asociación (r) de las variables neuropsicológicas con las latencias de los componentes en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

FUNCIONES	H100			F200			N200			P300			O.L.		
	F3	F4	P2	F3	F4	P2	F3	F4	P2	F3	F4	P2	F3	F4	P2
CONCIENCIA	-0.029	-0.011	-0.172	0.186	-0.117	0.150	0.039	0.095	0.177	-0.129	-0.196	-0.124	0.161	-0.111	0.134
MEMORIA															
CONCIENCIA	-0.448	0.359	0.242	-0.091	-0.473	0.052	0.024	-0.089	0.144	0.008	-0.354	0.020	-0.094	0.171	0.122
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	0.250	-0.243	-0.241	-0.054	0.006	-0.160	-0.001	0.128	-0.013	-0.163	-0.145	0.056	0.221	0.112	0.172
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	-0.003	-0.009	-0.087	-0.166	-0.248	-0.252	-0.216	-0.172	-0.103	-0.170	-0.179	0.091	0.158	0.224	0.270
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	-0.047	0.127	0.123	0.175	-0.123	0.160	-0.192	-0.114	0.190	-0.017	-0.043	0.122	0.114	-0.127	0.211
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	0.450	0.256	0.122	-0.224	0.012	-0.122	-0.172	-0.220	-0.211	0.002	-0.049	-0.114	0.122	-0.111	-0.056
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	0.228	-0.289	-0.241	0.011	-0.220	-0.164	0.042	0.000	-0.027	-0.022	-0.122	0.162	0.214	0.202	0.111
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	-0.046	0.198	0.222	0.113	0.111	-0.111	0.029	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	-0.113	0.111	0.111	-0.002	0.111	0.111	-0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	-0.043	0.111	0.111	-0.400	-0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	0.213	0.528	0.189	-0.111	0.111	0.111	-0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	0.104	0.001	0.111	-0.111	-0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111
CONCIENCIA															
CONCIENCIA	0.426	0.111	0.111	-0.111	-0.111	0.111	-0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	0.111	-0.111	-0.111	-0.111
CONCIENCIA															

Significancia * p < 0.05

Tabla V. Grado de asociación (r) de las variables neuropsicológicas con los voltajes de los componentes en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

FUNCIONES	N100			P200			N200			P300			O.L.		
	F3	F4	Pz	F3	F4	Pz	F3	F4	Pz	F3	F4	Pz	F3	F4	Pz
MOTORA	0.040	-0.053	-0.111	0.166	0.166	0.155	-0.084	0.091	-0.104	-0.235	-0.215	-0.552*	0.115	0.105	0.055
CONDICIONADO															
SOMATOSENSORIAL	-0.033	-0.229	-0.293	0.085	0.119	0.145	-0.477	-0.227	-0.245	-0.124	-0.012	-0.295	-0.119	-0.153	-0.015
RECONOCIMIENTO															
VISOPERCEPTUAL	-0.100	-0.093	0.158	0.426	0.422	0.455*	0.256	0.162	0.117	-0.255	-0.078	-0.210	-0.144	-0.155	-0.078
PROCESOS															
COGNOSCITIVOS	-0.216	-0.425	-0.223	0.191	0.045	0.006	-0.076	-0.157	-0.215	-0.159	-0.037	-0.144	0.245	0.117	0.407
FLUIDEZ															
VERBAL	0.043	-0.027	-0.223	-0.210	-0.371	-0.381	0.279	0.193	0.155	0.170	0.176	0.201	0.119	0.266	0.067
RVPT	0.125	0.110	0.095	-0.342	-0.262	-0.115	-0.227	-0.227	0.031	0.202	0.211	0.251	-0.267	-0.169	0.455*
BECK															
CONTROL	-0.071	-0.101	-0.188	0.223	0.240	0.270	-0.116	0.044	-0.092	-0.216	-0.185	-0.225	0.225	0.112	0.162
MENTAL															
DIGITOS	0.283	0.317	-0.033	-0.266	-0.364	0.451*	0.239	0.226	-0.092	0.097	0.160	-0.029	0.071	0.197	0.011
DIRECTO															
DIGITOS	0.101	0.141	0.409	-0.217	0.215	0.371*	0.451*	0.247	0.184	0.228	0.267	0.018	0.011	0.111	0.211
INVERSO															
MEMORIA	0.265	0.151	0.172	-0.091	-0.029	-0.248	0.210	0.248	0.277	0.254	0.294	0.430*	0.430*	0.277*	0.171
ADITIVA															
MEMORIA	0.219	0.296	-0.048	-0.413	-0.218	-0.297	-0.069	0.116	-0.196	0.170	0.270	0.256	-0.201	0.111	0.107
VERBAL															
MEMORIA	-0.204	-0.229	-0.259	-0.242	-0.082	-0.110	0.255	0.141	0.177	0.247*	-0.265	0.413	-0.173	0.111	0.101
LOGICA															
	0.063	-0.028	-0.147	-0.179	-0.208	-0.192	0.162	0.162	-0.072	0.539*	0.500*	0.192	-0.113	0.111	0.154

Significancia * $p < 0.05$

Tabla VI Resumen de las correlaciones significativas entre las variables neuropsicológicas y el componente P300 en diferentes derivaciones

P 3 0 0

VOLTAJE		LATENCIA	
Funciones Motoras	$r = -0.552$ (Pz)	Fluidez Verbal	$r = -0.493$ (Pz)
Dígitos Invers.	$r = 0.475$ (Pz)	Dígitos Directo	$r = -0.461$ (F3)
Memoria Visual	$r = 0.467$ (F3)	Dígitos Inverso	$r = -0.463$ (F3)
Memoria Lógica	$r = 0.466$ (F3)		
Memoria Lógica	$r = 0.503$ (F4)		

por ejemplo, Donchin y cols. (1976, 1978) encontraron que el P300 aparece ante la presentación de estímulos sorpresivos ó durante el proceso de decisión de los estímulos previamente almacenados en la memoria. También se ha conceptualizado al P300 como un índice de funcionamiento adaptativo de varios sistemas cerebrales que permiten que el sujeto lleve a cabo una reacción anticipada ante la ocurrencia de un evento medioambiental significativo (Hillyard y Picton, 1987). Se ha reportado que la latencia del P300 esta relacionada con el tiempo que requiere el sujeto para que un estímulo sea evaluado, decodificado y clasificado (Donchin, 1983).

Diversos estudios han tratado de establecer el significado clínico del P300. En 1978, Goodin y cols. encontraron que pacientes con demencia presentaban una latencia significativamente más larga en comparación con pacientes con otros desórdenes neurológicos y con pacientes controles. Estos autores señalan que podía usarse el P300 "como una herramienta clínica suficientemente sensible para diferenciar pacientes con demencia de una población normal" y sugirieron que aproximadamente el 80% de los pacientes podían ser diagnosticados con este procedimiento, con una tasa baja (5%) de falsos positivos.

A pesar de que estudios subsecuentes encontraron una relación entre el P300 y la demencia (Goodin y cols., 1983; Gordon y cols., 1986) ésta asociación sólo es aparente en los casos en

que el deterioro cognitivo es muy marcado; ya que otros estudios (Slaets y cols., 1984) no han encontrado diferencias significativas en el P300 entre pacientes de edad avanzada con demencia y pacientes sin demencia, así como en pacientes en fase inicial de Corea de Huntington (Rosenberg y cols., 1985). Pfefferbaum y cols. (1984) señalan que el uso del P300 como un instrumento de diagnóstico de demencia arrojaría un alto porcentaje de falsos positivos, ya que el aumento en la latencia del P300 no es específico para demencia porque también se observa en pacientes esquizofrénicos.

Otra dificultad para poder entender el significado clínico del P300 y los procesos cognitivos asociados con sus desviaciones es que en un alto porcentaje de las investigaciones clasifican demencia con base en escalas breves y globales que se administran en muy poco tiempo, como por ejemplo el Mini Mental State Examination (MMS) que se administra en 5 ó 10 minutos y que incluye únicamente once reactivos en los que se explora: orientación en tiempo y espacio, memoria de dígitos, deletrear al revés una palabra y memoria de 3 palabras, repetir frases, reproducir dibujos, leer y escribir oraciones. El puntaje en cada uno de estos reactivos se suman y se obtiene un puntaje global que si es mayor de 24 se clasifica la presencia de demencia. Es importante señalar que la mayor parte de estas escalas incluyen reactivos que demandan almacenar y evocar información, por lo que la asociación entre la latencia del P300 y demencia pueden ser

debidas a alteraciones en procesos de memoria.

Pocos estudios han tratado de aislar los procesos cognoscitivos específicos que están asociados con los cambios en la latencia, amplitud y morfología del P300, por lo que el objeto del presente estudio fue intentar hacer un análisis detallado de la correlación del P300 con procesos cognoscitivos específicos en la E.P. Nuestros resultados muestran tanto en el análisis de componentes principales y en la correlación de Pearson, que la latencia y el voltaje del P300 se encuentran correlacionado con pruebas de memoria (pruebas de retención de dígitos, memoria lógica y memoria auditiva) y no con pruebas que evalúan otros procesos cognoscitivos, por ejemplo conocimiento somatosensorial, reconocimiento visoespacial y visoperceptual y capacidad de abstracción, análisis y síntesis. Estos resultados concuerdan con lo estudios realizados por Polich y cols. (1983) y por Rodin y cols. (1989) quienes encontraron una alta correlación entre la latencia del P300 y pruebas de memoria inmediata y pruebas de fluidez verbal.

Una de las preguntas que surge con este hallazgo es por que el P300 se encuentra relacionado con procesos de memoria y con fallas en la habilidad para recordar dígitos. La latencia y la amplitud del P300 esta recorrida en relación con un deterioro cognitivo como lo demuestran las investigaciones de Polich y cols. (1985) varía sistemáticamente en función de la habilidad de un individuo para retener dígitos en la memoria inmediata.

Estos hallazgos podrían estar relacionados con la interpretación de que el P300 refleja una "actualización" dentro de un contexto de los estímulos medioambientales (Donchin y cols., 1978) durante la cual la amplitud del P300 cambia en función de la probabilidad "objetiva" ó global como en función de la percepción "subjetiva" o percepción de la improbabilidad del estímulo (Duncan-Johnson y Donchin, 1977).

Los cambios en la amplitud ocurren porque el estímulo nuevo se compara con el registro existente en la memoria de estímulos previos. Eventos relativamente infrecuentes producen un P300 con mayor amplitud, en comparación con oventos más frecuentes, ya que estímulos infrecuentes requieren de un cambio mayor en el contexto que se mantiene en la memoria.

Aún más, dado que el P300 se observa cuando ocurre un proceso de comparación en la memoria, la latencia de este componente se ha utilizado para medir el tiempo que se requiere para categorizar y tomar decisiones (Ruchkin y Sutton, 1978). Diversas investigaciones han encontrado que la latencia del P300 es mayor durante tareas fáciles que en tareas difíciles (Kutas, McCarthy y Donchin, 1977), por lo tanto, aparentemente el P300 es un índice de cronometría mental en la discriminación de estímulos.

Si estas interpretaciones son adecuadas, la latencia del P300 reflejaría la capacidad que tienen los individuos para retener información reciente, codificarla y para compararla con la

información nueva que está recibiendo. Si la capacidad de un individuo para mantener una representación mental se ve disminuída debido a daño cerebral o por degradación experimental, el acceso a la información previamente almacenada se retarda y esto ocasiona que la actualización contextual interna sea más lenta y, por lo tanto se prolongue la latencia del P300.

En relación a las estructuras anatómicas que se han postulado que participan en la generación del P300. Wood y cols. (1980) encontraron que la generación del P300 estaba ampliamente distribuída en regiones cerebrales, lo que sugiere que el P300 no es producido por un generador cortical superficial, sino que es generado en áreas subcorticales. Investigadores como Halgren y cols. (1980) postularon que el componente P300 puede ser generado en estructuras subcorticales como la amígdala y el hipocampo; estudios llevados a cabo por Okada y cols. (1983) con electrodos profundos registrando los campos magnéticos en pacientes con epilepsia, propone que el P300 se origina en el hipocampo y que está asociado con diversos sitios cerebrales; estos datos apoyan la asociación entre el P300 y procesos de memoria ya que se ha encontrado que en su generación participan estructuras cerebrales, que están involucradas con procesos mnésicos y de aprendizaje.

Es importante señalar, que en la presente investigación se estudió una muestra pequeña de pacientes con E.P. en donde las habilidades de memoria se encontraron disminuídas, además de que

existió un rango pequeño de variación en los puntajes. Futuros estudios deberán comparar muestras más grandes con varios tipos de demencias en quienes se observe rangos de desviación en tareas de memoria más amplios. Es necesario además, hacer un análisis más detallados de los procesos de memoria que están asociados a los cambios en el P300, ya que las pruebas de retención de dígitos están relacionadas con memoria inmediata, atención y concentración, mientras que aprendizaje de pares asociado denominada en este estudio memoria auditiva con memoria a corto plazo y ambas a pesar de que requieren de diferentes procesos, están asociadas con el P300, por lo que es importante llevar a cabo análisis más detallados de procesos cognitivos que subyacen a estas pruebas, como por ejemplo, los procesos de atención selectiva.

Futuros estudios en los que se correlacionen pruebas neuropsicológicas con potenciales evocados de atención selectiva podrán aportar información en esta área.

REFERENCIAS

- Adams RD, Victor M. Degenerative disease of the nervous system. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill 1965;859-901.
- Agid Y, Ruberg M, Dubois B, Javoy-Agid F. Biochemical substrates of mental disturbances in Parkinson's disease. Advances of Neurology 1984;40:210-218.
- Ardila A, Ostrosky F, Canseco E. Esquema de diagnóstico neuropsicológico. Colombia: Universidad Javeriana, 1981.
- Backlund EO, Grandberg PO, Hamberger B. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in Parkinsonism: First clinical trials. Journal of Neurosurgery 1985;62:169-173.
- Barbeau A. Six years of high-level levodopa in severely akinetic parkinsonian patients. Archives of Neurology 1976;33:333-338.
- Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice: a rapid technique. Postgraduate Medicine 1972;52:81-85.
- Begleiter H, Porjesz B. The P300 component of the event-related brain potential in psychiatric patients. In Liss, A.R. (ed) Evoked Potentials 1986:529-535.
- Bieliavskas LA, Klawans HL y Glantz RH. Depression and cognitive changes in Parkinson's disease: A review. Advances in Neurology New York, Raven 1986;45:437-438.
- Blackwood DH, Whalley LJ, Christie JE, Blachburn IM, St Clair DM y McInnes A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. British Journal of Psychiatry 1987;150:154-160.
- Björklund A, Dunnett SB, Stevén U, Lewis ME e Iversen SD. Reinnervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants: functional consequences as revealed by pharmacological and sensorimotor testing. Brain Research 1980;199:307-333.
- Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Archives of Neurology 1980;41:485-490.

- Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease, role of perceptual and motor factors. Archives of Neurology 1984;41:485-490.
- Bowen FP, Hoehn MM, Yahr MD. A note on alterations of personal orientation in parkinsonism. Neuropsychologia 1976;14:425-429.
- Bowman WC, Rand WJ. Farmacología Bases bioquímicas y patológicas: Aplicaciones clínicas. México, D. F. Ed Interamericana 1985.
- Brown RG, Marsden CD, Subcortical Dementia: The neuropsychological evidence. Neuroscience 1988;25:363-387.
- Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. Trends in Neuroscience 1990;13:21-29.
- Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. Brain 1986;109:987-1002.
- Brown W, Marsh J, LaRue A. Exponential electrophysiological aging: P300 latency exponential. Electroenceph. and Clin. Neuroph. 1983;55:277-285.
- Callaway E, Halliday R, Naylor H, Schechter G. Effects of oral scopolamine on human stimulus evaluation. Psychopharmacology 1985;85:133-138.
- Calne DB, Langston JW. Aetiology of Parkinson's disease. Lancet 1983;2:1457-1459.
- Carpenter MB. Core text of neuroanatomy. Baltimore U.S.A. Waverly Press, Inc. 1981.
- Chayo MR. Potenciales relacionados a eventos registrados ante la lectura dentro y fuera de contexto, la onda cerebral CNV y la onda PINV en el estudio de sujetos normales y disléxicos. Tesis de Doctorado, 1989.
- Colarusso RP, Hammill DD. MVPT Motor free visual perception. Test plates. Academic therapy publications. 1973.
- Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1975;39:131-143.

- Courcnesne E. Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1978;48:468-482.
- Cummings JL. Subcortical dementia neuropsychology, neuropsychiatry and pathophysiology. *British Journal of Psychiatry* 1986;149:682-697.
- Cummings JL. The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology and comparison with dementia Alzheimer type. *Eur. Neurol* 1988;28:15-23.
- Cummings JL, Benson DF. *Dementia: A clinical approach*, Boston: Butterworths, 1983.
- Dakof GA, Mendelsohn GA. Parkinson's disease: The psychological aspects of a chronic illness. *Psychological Bulletin* 1986;99:375-387.
- DeLong M. Motor functions on the basal ganglia single unit activity during movement In FD Schmitt G, Norden FG. (Eds) *The neurosciences 319-325. Third study program* Cambridge MA: MIT Press, 1974.
- De Renzi E. *Disorders of space exploration and cognition*. Chichester Wiley, 1980.
- Donchin E, Tueting P, Ritter W, Kutas M. y Heffloy E. On the independence of the CNV and the P300 components of the human averaged evoked potential. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1975;38:449-461.
- Donchin E, Ritter W, McCallum C. Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. In E. Calaway P, Tueting y Koslow SH. *New York: Academic.* 1978:349-441.
- Donchin E. Surprise!...Sirprise? *Psychophysiology* 1981;18:493-513.
- Dunnett SB, Bjorklund A, Stenevi U, Iversen SD. Behavioral recovery following transplantation of substantia nigra in rats subjected to 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Brain Research* 1981;215:147-161.
- Fahn S, Bressman S. Should Levodopa therapy be started early or late? Evidence against early treatment. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1984;11:200-205.

- Flowers KA, Pearce I, Pearce JM. Recognition memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1984;47:1174-1181.
- Freed WJ. Functional brain tissue transplantation: reversal of lesion-induced rotation by intraventricular substantia nigra and adrenal medulla grafts with a note on intracranial retinal grafts. *Biology y Psychiatry* 1983;18:1205-1267.
- Freedman M, Rivoira P, Butters N, Sax D, Feldman R. Retrograde amnesia in Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1984;11:297-301.
- Fitzgerald PG. y Picton TW. Event-related potentials recorded during the discrimination of improbable stimuli. *Biol. Psychol.* 1983;17:241-276.
- Friedman D, Vaughan HG, Erlenmeyer Y., Kimling L. Multiple late positive potential in two visual discrimination tasks. *Psychophysiology* 1981;18:635-649.
- Fohnum F, Storm-Mathisen J, Divac I. Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitter in corticostriate and corticothalamic fibres in rat brain. *Neuroscience* 1981;219:416-419.
- Ford JM, Duncan-Johnson CC, Pfefferbaum A, Koppell B. Expectancy for events in old age. Stimulus sequence effects of P300 and reaction time. *Journal of Gerontology* 1982;37:696-704.
- Forno LS, Langston JW, DeLanney LE, Irwin I, Ricaurte GA. Locus ceruleus lesions and eosinophilic inclusions in MPTP treated monkeys. *Annals of Neurology* 1986;20:449-455.
- Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 1984;64:43-54.
- Goodlass H, Kaplan E. Assessmente of aphasia and related disorders. Philadelphia, Lea y Febiger 1972.
- Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephy. Clin. Neurophysiol.* 1978;44:447-458.
- Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 1986;109:1103-1113.

- Gordon E, Kraiuhic C, Harris A, Meares R, Howson A. The differential diagnosis of dementia using P300 latency. *Biological Psychiatry* 1986;21:1123-1132.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *British Journal of Psychiatry* 1985;00:381-389.
- Guilford JP, Fruchter B. *Estadística aplicada a la Psicología y la educación* Ed. Mcgraw Hill, México D.F. 1984.
- Halgren E, Squires N, Wilson C, Rohrbaugh J, Bab T, Crandall P. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980;210:803-805.
- Hansch EC, Syndulko R, Cohen S, Golberg Z, Potvin A, Tourtellotte W. Cognition in Parkinson disease: an event-related potential perspective. *Ann. Neurol* 1982;11: 599-607.
- Harmony T, Alcaraz VM. *Daño cerebral Diagnóstico y Tratamiento*, Ed. Trillas, México, D.F. 1987.
- Hillyard SA, Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing. *Annual Reviews of Psychology* 1983;34:33-61.
- Hillyard SA, Picton TW. Electrophysiological of cognition, *Handbook of Psysiology. The nervous system V*. Ed Plum American Psysiological society, 1987.
- Hillyard SA, Woods DL. Electrophysiological analysis of human brain function in Gazzaniga M.S. (Ed) *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Vol 2, Plenum Publishing Corporation, 1979.
- Hoehn MM, Crowley TJ, Rutledge CD. Dopamine correlates of neurological and psychological status in untreated parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1976;39:941-951.
- Horn S. Some psychological factors in parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1974;17:427-442.
- Hornykiewicz OD. Parkinson's disease: from brain homogenate to treatment *Federetion Procceding* 1973;32:183-190.

- Hovestadt A, Jong G, Meerwaldt J. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:485-487.
- Huber S, Shuttleworth E, Paulson G. Dementia in Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 1986;43:987-990.
- Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? *Neurology* 1980;30:1326-1330.
- Johnston VS, Holcomb PJ. Probability learning and the P3 component of the visual evoked potential in man. *Psychophysiology* 1980;17:394-400.
- Kornykiewicz OD, Krish SJ. Neurochemical basis of dementia in Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1984;11:185-190.
- Kutas MG, Hillard SA. The lateral distribution of event-related potentials during sentence processing. *Neuropsychologia* 1982;20:579-590.
- Kutas MG, McCarthy Y, Donchin E. Augmenting mental chronometry the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977;179:792-795.
- Lai JA, Brown WS, Marsh JT, La Rue A. Covariation of P3 latency and mini-mental state scores in geriatric patients. *Psychophysiology* 1983;20:455.
- Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983;106:257-270.
- Levin G, Feinstein B, Kreul J, Alberts WW, y Wright EW. Stereotaxic surgery for Parkinsonism. *Journal of Neurosurgery* 1961, 13: 210-216.
- Lewin R. Environmental hypothesis for brain diseases strengthened by new data. *Science* 1987;237:483-484.
- Lieberman A, Dziatolowski M, Kupersmith M. Dementia in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1979;6:355-359.
- Lindvall O. Transplantation into the human brain: present status and future possibilities, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989;Special suppl:39-54.
- Loranger AW, Goodell H, Lee JE, McDowell. Levodopa treatment of Parkinson's syndrome: improved intellectual functioning. *Archs. Gen. Psychiatry* 1972;26:163-168.

- Luria AR. Las funciones corticales superiores del hombre. La Habana Cuba Ed. Orbe, 1977.
- Madrazo I, Drucker-Colin R, Díaz V, Martínez-Mata J, Torres C, Becerril JJ. Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 1987;316:831-834.
- Madrazo I, Leon V, Torres C, Aguilera M, Varela G, Alvarez F, Fraga A, Drucker-Colin R, Ostrosky F, Shkurovich S, y Franco R. Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's Disease. *The New Englan Journal of Medicine* 1988;318:51.
- Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Ed MASSON American Psychiatric Association. 1980:205-224.
- Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. Tip of the tongue phenomenon in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:567-570.
- Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD, Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:133-137.
- Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression intellectual impairment and Parkinson disease. *Neurology* 1981;31:645-650.
- Mayeux R, Williams JB, Stern Y, Coté L, Depression and Parkinson's Disease. *Advances in Neurology* 1984;40:241-250.
- Noback CR, Demarest JR, The human nervous system. Basic principles of neurobiology. McGraw-Hill Book Inc. Company U.S.A. 1981
- Ohye C. Neural circuits involved in Parkinsonian motor disturbance studied in Monkeys. *European Neurology* 1987;26:41-46.
- Okada YC, Kaufman L, Williamson SL. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1983;55:417-426.

- Ostrosky-Solis F, Quintanar L, Madrazo I, Drucker-Colin R, Franco-Bourland R, Leon-Meza V. Neuropsychological effects of brain autograft of adrenal medullary tissue for the treatment of Parkinson's Disease. *Neurology* 1988;38:1442-1450.
- Ostrosky-Solis F, Madrazo I, Drucker-Colin R, Quintanar L. Cognitive effects of adrenal autografting in Parkinson's disease. En A. Ardila y F. Ostrosky-Solis (Eds.) *Brain organization of cognitive Processes: New perspectives of research*. Plenum Press 1989:197-214.
- Ostrosky F, Canseco E, Quintanar L, Navarro E, Meneses S, Ardila A. Sociocultural effects in neuropsychological assessment. *International Journal of Neuroscience* 1985;27:53-66.
- Ostrosky F, Quintanar L, Meneses S, Canseco E, Navarro E, Ardila A. Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. *Revista de Investigacion Clínica* 1986;38:37-42.
- Ostrosky-Solis F, Madrazo I. La Enfermedad de Parkinson sintomatología, patogenésis y tratamientos. *Revista Mexicana de Psicología*, En prensa.
- Paramasurama R, Richer F, Beatty J. Detection and recognition: concurrent processes in perception. *Percept Psychophys* 1982;31:1-12.
- Pearce JM. Aspects of the history of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, special suppl. 1989:6-10.
- Perlow MJ. Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1987;20:335-342.
- Perrault y Picton. Event-related potential recorded from the scalp and nasopharynx I. N1 and P2. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1984;59:117-194.
- Peters JF, Billinger TW, Knott JR. Event-related potential of brain (CNV and P300) in a paired associate learning paradigm. *Psychophysiology* 1977;14:579-585.
- Pfefferbaum A, Ford JM, Roth WT, Kopell BS. Age-related changes in auditory even-related potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1980;49:266-276.

- Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. I Normal aging. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1984a;59:85-103.
- Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, Roth WT, y Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II Dementia, depression and schizophrenia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1984b;59:104-124.
- Picton TW, Low MD. The CNV and semantic content of stimuli in the experimental paradigm: effect of feedback. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1971;31:451-546.
- Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelson RF. The effect of age on human event-related potential. *Psychophysiology* 1984;21:312-325.
- Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA. Dementia in Parkinson's disease: Neuropsychological analysis. *Brain and Cognition* 1982;1:71-83.
- Polich J, Ehlers C, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementia illness. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1986;63:138-144.
- Polich J, Howard L, Starr A. P300 correlates with digit span. *Psychophysiology* 1983;20:665-669.
- Pollock M, Harnocabrook RW. The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain* 1966;89:429-448.
- Pritchard W.S. Psychophysiology of P300. *Psychological Bulletin* 1981;89:506-540.
- Ricaurte GA, Langston JW, Irwin I, Delanney LE, Forno LS, The neurotoxic effect of MMPT on the dopaminergic cells of the substantia nigra in mice is age-related. *Soc Neurosci Abstract.*
- Riklan M, Levita E. Psychological studies of thalamic lesions in humans. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1970;150:251-265.
- Ritter W, Simson R, Vaughan HG. Event-related potential correlates of two stages of information processing in physical and semantic discrimination task. *Psychophysiology* 1983;20:168-179.

- Rodin E, Khabbaze Z, Twitty G, Schmaltz S. The cognitive evoked potential in epilepsy patients. *Clinical electroencephalography* 1989;20:176-182.
- Roth WT. How many late positive wave are there? in DA. Otto (Ed) *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research (EPA-600/9-77-043)* Washington. D.C, Environmental Protection Agency, 1978.
- Ruchkin DS, Sutton S. Equivocation an P300 amplitud. In D.A. Otto (Ed) *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research (EPA-600/9-77-043)* Washington. D. C., Environmental Protection Agency, 1978.
- Ruchkin DS, Sutton S. Emitted P300 potentials and temporal uncertainty. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1978;45:268-277.
- Ruchkin DS, Sutton S. Slow wave and P300 in signal detection. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 1980;50:35-47.
- Scatton B, Rouquier E, Javoy-Agid J, Agid Y. Dopamine deficiency in the cerebral cortex in Parkinson disease. *Neurology* 1982;312:1039-1040.
- Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part I. A critical review. *Journal of the neurological Sciences* 1967;5:315-342.
- Slaets JP, Fortgens C. On the value of P300 Event-Potentials in the Differential Diagnosis of Dementia. *British Journal of Psychiatry* 1984;145:652-656.
- Simons R, Vaughan HG, Ritter W. The scalp topography of potentials in auditory and visual go, no go task. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 1977;43:864-875.
- Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, Ludolph AC, Ross SM, Dwijendra NR, Robertson RC. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987;237:517-522.
- Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroenceph. clin. neurophysiol.* 1975;38:387-401.

- Squires N, Squires Y, Hillyard A. Two varieties of long-latency positives waves evoked by unpredictable auditory stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1975;38:387-401.
- St Clair D, Blackburn I, Blackwood D, Tyrer G. Measuring the course of Alzheimer's disease. A longitudinal study of neuropsychological function and changes in P3 event-related potential. *British Journal of Psychiatry* 1986;132:48-54.
- Starkstein SE, Preziosi TJ, Berthier ML, Dolduc PL, Mayberg HS, Robinson RG. Depression and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 1989;112:1141-1153.
- Starr A, Barret G. Disordered auditory short-term memory in man and event-related potentials. *Brain* 1987;10:935-959.
- Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science* 1966;153:652-654.
- Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150:1187-1188.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The Cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986;109:845-883.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang, AE. Parkinson's disease: Cognitive changes in relation to treatment response. *Brain* 1987;110:35-51.
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Idiopathic Parkinson's disease: Revised concepts of cognitive and affective status. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 1988;15:106-113.
- Teuber H, Proctor F. Some effects of basal ganglia lesions in subhuman primates and man. *Neuropsychologia* 1964;2:85-93.
- Tueting P. Event-related potentials, cognitive events and information processing: A summary of issues and discussion. In D.A. Otto (Ed) *Multidisciplinary perspectives in event-related brain potential research* (EPA-600/9-77-043) Washington. D. C., Environmental Protection Agency, 1978.