

3  
01965-34



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE PSICOFISIOLOGIA

ESTUDIO COMPARATIVO EN PACIENTES CON  
TRANSPLANTE CEREBRAL DE TEJIDO FETAL Y CON  
AUTOTRANSPLANTE DE MEDULA ADRENAL PARA  
EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD  
DE PARKINSON

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Y**   **R**   **S**   **I**   **S**  
QUE, PARA OBTENER EL TITULO DE  
MAESTRA EN PSICOBIOLOGIA  
P R E S E N T A I  
OLGA YANETH RODRIGUEZ AGUDELO



## **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

INTRODUCCION.....	5
1. TRANSPLANTES NEURALES Y PARANEURALES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	10
1.1. Introduccion.....	10
1.2. Anatomía del Sistema Dopaminérgico.....	11
1.2.1. Sistema dopaminérgico mesoestriatal.....	12
1.2.2. Injertos de células nerviosas dopaminérgicas.....	18
1.3. Modelos de Parkinson.....	19
1.3.1. Lesiones nigroestriatales unilaterales.....	19
1.3.2. Lesiones bilaterales.....	21
1.3.3. Cambios en los receptores dopaminérgicos en un auténtico parkinsonismo y en un modelo parkinsonico....	23
1.3.4. Cambios neuroquímicos en parkinsonismo.....	24
1.4. Injertos de Células Nerviosas Dopaminérgicas.....	25
1.4.1. Recursos neurales y paraneurales.....	25
1.5. Estudios Experimentales Básicos.....	27
1.5.1. Redores.....	27
1.5.2. Primates.....	29
1.5.3. Humanos.....	31
1.6. Sitios Blanco para el Injerto de Células Nerviosas Dopaminérgicas.....	42
1.6.1. Injertos dopaminérgicos en el estriado y sus efectos funcionales.....	43
1.6.2. Pérdida de dopamina liberada dendriticamente en la sustancia nigra.....	45
1.7. Neurotrofismo Inducido por Daño.....	46
2. CARACTERISTICAS NEUROPSICOLOGICAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP).....	49
2.1. Demencia en la EP.....	51
2.1.1. Estudios Neuropsicológicos.....	51
2.1.2. Patología.....	54
2.1.3. Relación entre síntomas cognoscitivos y motores.....	55
2.1.4. Conclusiones.....	56
2.2. Funciones Visoespaciales en la EP.....	57
2.2.1. WAIS-R.....	57
2.2.2. Tareas que requieren respuesta motora.....	57
2.2.3. Tareas sin requerimiento motor.....	58
2.2.4. Orientación espacial.....	59
2.2.5. Conclusiones.....	61
2.3. Funciones de Ejecución en la EP.....	61
2.3.1. Respuestas demoradas.....	62
2.3.2. Cambio del estado "set" mental.....	63
2.3.3. Fluidez verbal.....	64
2.3.4. Razonamiento abstracto.....	64
2.3.5. Secuenciación motora.....	64

2.3.6.	Conclusiones.....	68
2.4.	Memoria y Atención en la EP.....	68
2.4.1.	Funciones automáticas.....	69
2.4.2.	Memoria de reconocimiento.....	69
2.4.4.	Evocación.....	70
2.4.5.	Aprendizaje y evocación.....	72
2.4.6.	Memoria semántica.....	73
2.4.7.	Memoria de rastreo.....	74
2.4.8.	Atención.....	74
2.4.9.	Conclusiones.....	75
2.5.	Lenguaje en la EP.....	75
2.5.1.	Hemiparkinsonismo derecho.....	75
2.5.2.	Pacientes con EP bilateral.....	76
2.5.3.	Talamotomía.....	76
2.5.4.	Conclusiones.....	77
2.6.	Afecto en la EP.....	77
2.6.1.	Depresión.....	77
2.6.2.	Procesamiento afectivo.....	79
2.6.3.	Conclusiones.....	81
2.7.	Hemiparkinsonismo.....	81
2.7.1.	Fisiología.....	81
2.7.2.	Síntomas motores.....	82
2.7.3.	Síntomas sensoriales.....	83
2.7.4.	Estudios neuropsicológicos.....	83
2.7.5.	Conclusiones.....	87
2.8.	Conclusiones Generales.....	88
3.	EVIDENCIAS ELECTROFISIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON... 91	
3.1.	Potenciales Relacionados a Eventos.....	91
3.2.	El Componente P300.....	94
3.2.	La onda P300 y sus correlatos cognoscitivos.....	95
3.3.1.	P300 y probabilidad de estímulo.....	96
3.3.2.	P300 y expectancia.....	98
3.3.3.	P300 y memoria.....	99
3.3.4.	P300, detección de la señal y decisión acertada.....	102
3.3.5.	P300 y reflejo de orientación.....	103
3.3.6.	P300 y procesos de evaluación de estímulos.....	104
3.3.7.	P300 y significado de estímulo.....	105
3.3.8.	El P300 como un cronómetro mental.....	107
3.4.	Tipos de P300.....	109
3.5.	Mecanismos Neuronales.....	111
3.6.	P300, Envejecimiento y Demencia.....	113
3.7.	P300 y Pacientes Psiquiátricos.....	121
3.8.	Conclusiones Generales del P300.....	123
4.	DESARROLLO DE LA INVESTIGACION.....	124
4.1.	Planteamiento del Problema.....	124
4.2.	Método.....	124
	Sujetos.....	124
	Material.....	127
4.3.	Procedimiento.....	129

5. RESULTADOS.....	137
6. DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	159
7. BIBLIOGRAFIA.....	169

## RESUMEN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa crónica en la cual existe una pérdida neuronal progresiva por lo que el deterioro motor y cognoscitivo es un proceso lento e inexorable. Actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico para el deterioro progresivo de estos pacientes.

Experimentos realizados en modelos animales de Parkinson han demostrado, que mediante el trasplante intraventricular de médula suprarrenal (Freed y col., 1981; Dunnett y col., 1983) o de tejido mesencefálico fetal (Perlow y col., 1979; Dunnett y col., 1981) es posible mejorar gran parte de las anomalías conductuales, bioquímicas y anatómicas inducidas por lesiones que denervan vías dopaminérgicas. En base a los resultados de la investigación básica, recientemente se implementó el trasplante de tejido catecolaminérgico al sistema nigro-estriatal para restaurar las alteraciones neurológicas en pacientes con la EP. Los ensayos clínicos han utilizado injertos autólogos de médula suprarrenal (Backlund y col. 1985) y neuronas dopaminérgicas mesencefálicas (Madrazo y col., 1988; Freed y col., 1989).

Siguiendo los lineamientos de la técnica quirúrgica de Madrazo y cols. (Madrazo y col., 1987), en un gran número de centros de distintos lugares del mundo incluyéndose México, E.U.A, Sudamérica y Europa, se han llevado a cabo aproximadamente 250 trasplantes con tejido autólogo de médula suprarrenal y 30 trasplantes de tejido fetal. La efectividad de los autoinjertos de médula suprarrenal al núcleo caudado en poblaciones no seleccionadas de parkinsoníacos tiene una curva de distribución normal. La respuesta al procedimiento ha sido buena en aproximadamente una tercera parte de los casos, moderada en otra y no ha habido respuesta en los casos restantes.

Un consenso general de estos estudios es que es necesario desarrollar y utilizar técnicas clínicas neurofisiológicas, neuropsicológicas y psicofisiológicas más sutiles que permitan medir los cambios que está induciendo el trasplante.

El objetivo del presente estudio fue comparar los efectos neuropsicológicos y electrofisiológicos de los tres tipos de trasplantes llevados a cabo con la misma técnica quirúrgica en pacientes con EP. Se estudiaron 11 pacientes sometidos a la cirugía de autotrasplante de médula suprarrenal (AA), 4 pacientes que recibieron tejido fetal mesencefálico (SN) y 3 pacientes con trasplante adrenal fetal (AF). A todos los pacientes se les administró una batería de pruebas neuropsicológicas y se les registraron Potenciales Relacionados a Eventos tardíos.

Los resultados neuropsicológicos revelaron que en el grupo con trasplante AA se observa una sintomatología de tipo frontal, de los trastornos visoespaciales, en la exploración

somatosensorial y en la atención dirigida. A los tres meses post cirugía el grupo con transplante de SN y AF mostraron un patrón opuesto en su ejecución con un deterioro de la sintomatología de tipo frontal, de la exploración somatosensorial y de los trastornos visoespaciales. En la evaluación a los 12 meses se observó que el grupo con transplante de SN los síntomas de tipo frontal regresan a su nivel preoperatorio. El grupo con transplante AF solo mostró una mejoría en la exploración somatosensorial, permaneciendo alterada su sintomatología de tipo frontal. Electrofisiológicamente, se encontraron diferencias significativas entre grupos; se observó un aumento en la amplitud de los componentes de los P200 y P300 y un aumento en la latencia del componente N200; además entre condiciones pre-post se observó un aumento en la latencia de los componentes N100 y P300. Se observó que los pacientes con transplante de AA y de SN se comportan en forma similar, pero difirieron del grupo de pacientes que recibieron tejido AF. Se observa la mayor latencia en el grupo de SN en el período postoperatorio a los 3 meses y una menor latencia en el grupo AF en el mismo período.

Los cambios neuropsicológicos y electrofisiológicos observados en los pacientes en la evaluación post-operatoria a los 3 meses a los 12 meses y a los 3 años después de la cirugía sugieren que existe una respuesta diferencial al procedimiento que está asociada al tejido que se transplanta y no a los efectos de la cirugía.

## INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson (EP) es un síndrome neurológico degenerativo, que se caracteriza por una pérdida gradual de la función motora, con temblor, rigidez, aquinesia, pérdida de los reflejos posturales y alteraciones en la marcha, que conducen al paciente progresivamente a una invalidez. Otras manifestaciones de éste síndrome, incluyen alteraciones del sistema autónomo, depresión y demencia (Adams y Victor, 1985). La EP fué uno de los primeros ejemplos documentados de una enfermedad cerebral con deficiencias específicas 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 pars compacta de la sustancia nigra y de otros núcleos subcorticales pigmentados como el locus coeruleus (Foix y Nicolesco, 1952; Forno y Alivordá, 1977; Piekkien y col., 1975; citados en Vigouret, 1980). Actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico para el deterioro progresivo de estos pacientes.

En el contexto de los trasplantes al Sistema Nervioso Central (SNC), surgió una línea de investigación dentro de las neurociencias básicas en las que se ha explorado el tratamiento de modelos experimentales de Parkinson con neuronas dopaminérgicas transplantadas. Esto es, se ha intentado cumplir con todos los supuestos teóricos del fármaco ideal, infundiendo dopamina a través de neuronas o células que la sintetizan (i.e. sustancia nigra o médula suprarrenal) a partes del cerebro



deficientes en este neurotransmisor. Hace menos de una década que se llevó a cabo el primer estudio clínico para el trasplante neural en la EP (Backlund y col., 1985). Aunque se han realizado centenares de trasplantes neurales en pacientes con EP, tanto en Estados Unidos como en otras partes del mundo persisten las controversias acerca de los procedimientos utilizados para dichos trasplantes (Bakay y col., 1989). Los ensayos clínicos han utilizado tejido paraneural como es la médula suprarrenal y tejido neural fetal.

Una de las preguntas fundamentales en el estudio de los trasplantes al SNC es la identificación de mecanismos que están asociados con la mejoría clínica observada durante las evaluaciones clínica y neuropsicológica de los pacientes después del trasplante autólogo de médula suprarrenal y de tejido fetal. Se han postulado diversas hipótesis entre las que se incluyen la secreción de compuestos activos del injerto (Freed y col., 1983) o la secreción de factores neurotróficos o de factores que promueven la extensión de neuritas que estimulan la regeneración de las neuronas del paciente o las neurogenizaciones del tejido transplantado (Bohn y col., 1987). La mejoría también se ha relacionado con factores no específicos como el papel de la cirugía y con un efecto placebo.

En la práctica clínica es difícil realizar experimentos que permitan estudiar los efectos de cada una de las variables anteriores. Como por ejemplo llevar a cabo operaciones en las que únicamente se realiza una lesión al núcleo caudado sin colocar el

transplante o, investigar el efecto placebo en grupos de pacientes que sean sometidos a la misma situación de atención interdisciplinaria de los pacientes sometidos a la cirugía. Sin embargo en la población mexicana se están llevando a cabo tres tipos de transplantes:

1. Transplante con tejido autólogo de médula suprarrenal.
2. Transplante con tejido ventral mesencefálico.
3. Transplante con médula adrenal fetal.

Un consenso general de los estudios realizados hasta la fecha es que es necesario desarrollar y utilizar técnicas clínicas más sutiles: neurofisiológicas, electrofisiológicas y neuropsicológicas que permitan medir los cambios que están induciendo el transplante.

En todos los pacientes el transplante se está llevando a cabo a través de la misma técnica quirúrgica, por lo tanto la comparación de los efectos clínicos en los tres grupos podrían ser de utilidad para establecer si los efectos son debidos al tejido que se transplante o a la cirugía.

En este estudio nos propusimos comparar los efectos neuropsicológicos y electrofisiológicos del transplante intracerebral de tres tipos de tejidos, llevado a cabo en pacientes con EP que fueron sometidos a la misma técnica quirúrgica con el fin de identificar las variables que están asociadas con una buena respuesta a la cirugía. Se realizaron evaluaciones tanto pre operatorias como postoperatorias a los 3

meses, al año y a los tres años.

En el primer capítulo de este trabajo se revisa la sintomatología, la neuroanatomía y la patofisiología de la EP, así como los resultados de estudios experimentales recientes con modelos de EP en animales en los que se ha encontrado que la pérdida de dopamina y muchas de las manifestaciones clínicas asociadas a la reducción de ésta se pueden revertir con el trasplante de células que contienen dopamina (i.e. sustancia nigra o médula suprarrenal) a áreas cerebrales específicas que carecen de este neurotransmisor. Además se revisan los probables mecanismos básicos que están involucrados en la recuperación clínica de los pacientes.

En el capítulo 2 se describen los estudios neuropsicológicos realizados en pacientes con EP que abarcan cambios globales caracterizados por cuadros demenciales hasta alteraciones cognitivas específicas. Se revisa la relación que existe entre los síntomas motores unilaterales y el daño cognoscitivo.

En el tercer capítulo se describen los aspectos electrofisiológicos investigados en la EP, la onda P300 y sus correlatos cognoscitivos.

En el cuarto capítulo se expone la metodología que se utilizó para llevar a cabo la investigación.

En el quinto y sexto capítulo se discuten los resultados y las conclusiones de 11 pacientes con EP que han recibido

autoinjerto de médula suprarrenal implantado en la superficie ventricular del núcleo caudado y de siete pacientes que han recibido trasplante embrionario de meséncefalo o glándula suprarrenal.

# 1. TRANSPLANTES NEURALES Y PARANEURALES EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

## 1.1 INTRODUCCION

En los últimos años los numerosos intentos clínicos de trasplante neural y paraneural en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP) han recibido una atención considerable. Estos experimentos clínicos se basan en los resultados de la investigación científica básica que ha utilizado modelos animales de EP como receptores tanto de células nerviosas embrionarias como de injertos de tejido paraneural en áreas cerebrales con daño; los modelos animales han proporcionado evidencias claras de que el injerto neural puede sobrevivir e invertir los desórdenes funcionales. A pesar de que las investigaciones iniciales sobre trasplantes se remontan al siglo pasado (ver revisión Gash 1984, Bjorklund y Steven 1985), los principales avances en este campo han ocurrido en las dos décadas pasadas. Aún quedan preguntas por contestar y analizar entre las que se incluyen los efectos potenciales a largo plazo que tiene el injerto neural para restaurar y mantener la función normal no solo en la EP sino en una diversidad de desórdenes del SNC.

El interrogante acerca de la reconstrucción es de notable importancia, sobre todo en relación al concepto de integración en un sistema de control neurológico. Alternativamente, si las células transplantadas actúan en forma de bomba biológica transmisora, entonces es necesario una comprensión profunda acerca de los mecanismos de difusión en el sitio del injerto.

Finalmente, se puede sugerir que la mejoría que proporciona el injerto es el resultado de una influencia trófica que lleva a la preservación o estimulación de neuronas residuales o compensatorias.

## **1.2 ANATOMIA DEL SISTEMA DOPAMINERGICO MESENFALICO Y TRANSPLANTE FETAL.**

Una característica de las neuronas dopaminérgicas (DA) que se localizan en la sustancia nigra (SN) es la vasta ramificación de terminales que existen dentro de su sitio blanco: el estriado. Cada neurona DA da origen a aproximadamente 250,000 terminales (Anden y col., 1966; Bjorklund y Lindvall, 1984), lo cual sugiere que una simple neurona de dopamina (DA), puede tener una extensa influencia postsináptica sobre las neuronas estriatales. El impacto que tienen las neuronas DA individuales sobre la actividad estriatal se puede apreciar al examinar las propiedades compensatorias que un número relativamente pequeño de neuronas nigroestriatales tienen sobre la actividad DA global del estriado cuando se induce, patofisiológica o experimentalmente, una pérdida de células DA. En la rata en promedio, solo 7 mil cuerpos DA se localizan en la SN estriatal y se proyectan al estriado ipsilateralmente. Con estudios experimentales se ha demostrado que la pérdida de tres cuartos de neuronas nigroestriatales, a causa de una lesión de la sustancia nigra, puede producir considerables reducciones de DA estriatal. Sin embargo, las neuronas DA sobrevivientes son capaces de compensar

esta pérdida y los animales lesionados no manifiestan síntomas típicos asociados con tono hipo-dopaminérgico hasta que se exceda del 80 al 90% de reducción de DA estriatal (Hefti y col. 1980). Los estudios clínicos han reportado que existe una situación análoga en pacientes con EP: los signos y síntomas del parkinsonismo no se manifiestan hasta que los niveles de DA disminuyen a menos del 20% de su nivel normal (Hornykiewicz, 1988). Estos datos sugieren que las neuronas DA sobrevivientes son altamente adaptativas y que son capaces de ejercer suficiente control en la actividad estriatal aunque sólo existan pocas neuronas.

#### **1.2.1 Sistema Dopaminérgico Mesostriatal**

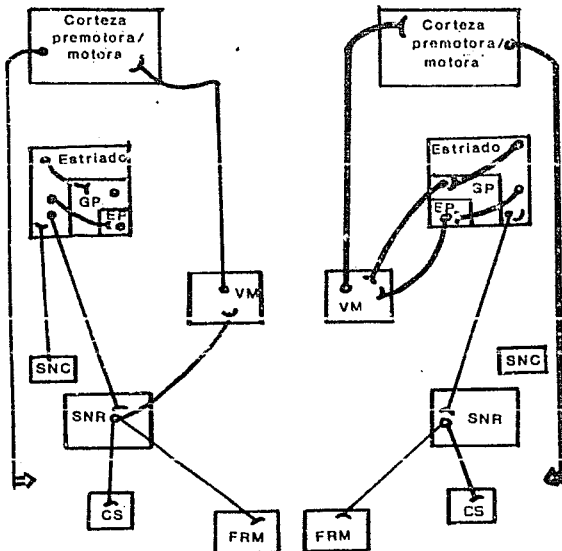
Los cuerpos celulares mesencefálicos parecen ser los más afectados en la EP idiopática. En los primeros estudios de la EP se observó que existe una relación entre la patofisiología de ciertas regiones del cerebro relacionadas con la dopamina y los desórdenes de movimiento que presentaban los pacientes (Denny-Brown 1962). Subsecuentes estudios posmortem, revelaron severos déficits de dopamina en el cerebro de pacientes con EP. (Hornykiewicz, 1966). Posteriormente se determinó que la pérdida de dopamina cerebral se debe a la degeneración de células DA mesencefálicas. La región mesencefálica del cerebro consta de dos grupos de cuerpos celulares DA: a) los cuerpos celulares localizados en la pars compacta y b) pars lateral de la SN, que comprenden la región A9 y que distribuyen axones a una proyección rostral que forma campos terminales en el núcleo caudado y en el

putamen (colectivamente denominados estriado), con escasa inervación al globo pálido y al núcleo entopeduncular. Los cuerpos celulares dopaminérgicos, localizados en el área ventral tegmental del mesencéfalo, un área más medial y directamente adyacente a la SN, comprende la región A10 y también proyectan axones para formar campos terminales en el núcleo accumbens con proyecciones adicionales al tubérculo olfatorio y otras regiones telencefálicas. Las proyecciones DA de la región mesencefálica al núcleo caudado, al putamen y al núcleo accumbens se han denominado sistema mesoestriatal (Lindvall y Bjorklund, 1983).

Las proyecciones de neuronas DA al estriado interactúan con una variedad de sitios blanco, incluyendo interneuronas, eferencias estriatales y terminales córtico-estriatales. Los neurotransmisores asociados con las interneuronas estriatales son la acetilcolina y el ácido aminobutírico (GABA). El estriado está organizado en compartimentos pobres, "patches" y ricos "matrix", de acetilcolinesterasa, en los cuales los patches reciben eferencias principalmente de la corteza pre-límbica mientras los matrix reciben eferencias de la corteza sensorio-motora (Graybiel y col., 1981). El objetivo de las neuronas DA son las neuronas estriatales eferentes, las cuales se caracterizan morfológicamente en dos tipos de neuronas espinales de axones largos que comprenden la principal eferencia de la vía estriatal: a) Las neuronas espinales I están asociadas con el neurotransmisor GABA y b) Las espinales II están asociadas con la sustancia P. La salida clárica de la vía estriatal consiste



de fibras gabaérgicas y de sustancia P que proyectan al globo pálido. Una segunda vía proyecta a ambas subdivisiones de la SN. Un tercer blanco para las neuronas DA son las terminales de neuronas corticoestriatales. En la figura 1 se resumen las principales vías de los ganglios basales en el roedor.



GP: globo pálido  
 EP: núcleo entopeduncular  
 VM: núcleo ventromedial  
 SNC: sustancia nigra pars compacta  
 SNR: sustancia nigra pars reticulata  
 CS: Colliculus superior  
 FRM: formación reticular mesencefálica

Fig.1. Principales vías de los ganglios basales en el roedor. Tomado de Yurek y col. 1990

La actividad dopaminérgica del SNC está regulada por dos mecanismos:

- a. Por medio del circuito nigroestriatal y
- b. autorregulación a través de la estimulación de los receptores (Roth, 1979).

La vía nigroestriatal es principalmente una proyección de fibras de sustancia P y fibras gabaérgicas que hacen contacto con campos dendríticos dopaminérgicos en la pars reticulada de la SN y forma un sistema de retroalimentación negativo; este sistema modula la actividad de neuronas dopaminérgicas y mantiene el tono dopaminérgico en el estriado, las neuronas de la sustancia P ejercen una acción excitadora, en las neuronas blanco, mientras las neuronas gabaérgicas tienen un efecto inhibitor en estas neuronas. Groves (1983) postuló que los cambios degenerativos en el sistema dopaminérgico producen un decremento en la actividad dopaminérgica estriatal, favorecen que exista un decremento en la excitabilidad de salidas inhibitorias y un incremento en la excitabilidad de salidas excitatorias, por lo tanto en las enfermedades o lesiones del sistema dopaminérgico nigroestriatal, la función reguladora de las vías nigroestriatales estimula el incremento de la actividad nigrodopaminérgica y por lo tanto incrementa la frecuencia de descargas de las neuronas DA, las cuales a su vez activan la liberación de dopamina en las neuronas DA sobrevivientes. Aún más, la liberación de Dopamina de las neuronas DA después de la destrucción parcial de la vía nigroestriatal, puede tener una larga vida-media debido a: 1) Un incremento en la liberación de dopamina de las neuronas

sobrevivientes, 2) un decremento en la absorción de Dopamina que ocurre después de la degeneración de los sitios de absorción presináptica, 3) y un incremento en la división metabólica con la eliminación de enzimas metabólicas presinápticas (Groves y col., 1983).

Desde el punto de vista neuroanatómico, en el humano la denervación del estriado afecta la salida del estriado a la corteza vía los sistemas estriados-pálido-tálamo-cortical (corteza motora) y el sistema nigro (para reticular) tálamo-cortical (corteza premotora y prefrontal). Se ha propuesto el concepto de circuitos "motor" y "complejo" con respecto a la relación entre ganglios basales y lóbulos frontales (DeLong, 1974; DeLong, Georgopoulos, Crutcher, 1983). En la figura. 2 se representa el circuito motor y complejo.

El circuito motor se dedica al control de los parámetros de movimiento e incluye al área sensoriomotora y áreas corticales premotoras, al putamen, la porción caudal del sistema eferente de los ganglios basales y a una vía de relevo diencefálica vía el núcleo ventral lateral, al área motora suplementaria. El circuito "complejo" 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, con relevo diencefálico vía el núcleo ventral anterior y dorsomedial a los campos frontales oculares y áreas frontales de asociación que están involucradas en operaciones cognitivas.

En la EP, el temblor, la rigidez y la bradiquinesia se deben a la disminución de actividad dopaminérgica en el putamen: "Circuito motor". Se ha especulado que la pérdida de fibras eúrido-corticales son importantes en la génesis del temblor y que la rigidez se relaciona con la pérdida de fibras ostriado-palidales; todo ello está basado en autopsias realizadas en pacientes con EP en los que predominaban uno a otro de estos síntomas (Selby, 1967). Los síntomas de aquinesia y los defectos posturales y del equilibrio son síntomas derivados de la degeneración de cuerpos celulares en la sustancia nigra (Selby, 1967).

#### CIRCUITO MOTOR Y COMPLEJO

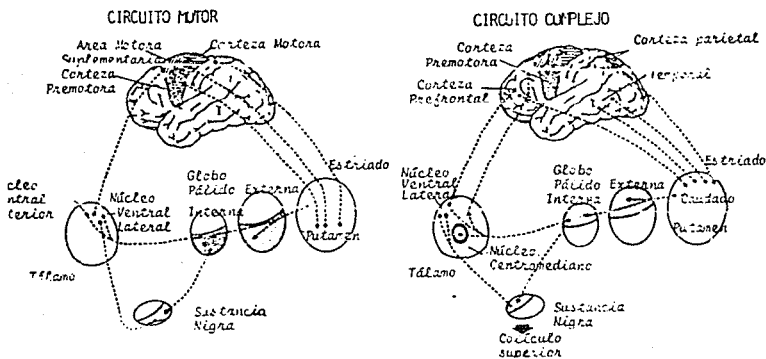


Fig. 2. Esquema de los Circuitos motor y complejo. Tomado de Ostrosky y col. 1989.

La deficiencia dopaminérgica 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 "circuito complejo" que finalmente regresa la información procesada en el núcleo caudado a la corteza prefrontal (DeLong, Georgopoulos, Crutcher, 1983).

#### 1.2.2 Injertos de Células Nerviosas Dopaminérgicas

La vía nigroestriatal y el injerto dopaminérgico fetal tienen varias propiedades en común:

1. Tanto las neuronas normales como los injertos fetales DA implantadas forman conexiones polisinápticas con neuronas estriatales huéspedes. Cada neurona DA puede tener contacto sináptico con muchas neuronas estriatales, lo cual sugiere que el mantenimiento de la actividad estriatal no es una función de conexiones estrictas uno a uno entre neuronas DA y neuronas estriatales.
2. Al igual que las neuronas DA en el sistema nigroestriatal intacto, las neuronas DA fetales implantadas, muestran una preferencia por innervar las células estriatales blanco, y forman sinápsis injerto-huésped (Freund y col. 1985; Mahalik y col. 1985).
3. Los campos terminales originados del injerto dopaminérgico parecen desarrollar patrones normales y al teñirse con técnicas de histofluorescencia se tiñen con la misma intensidad que el

sistema dopaminérgico nigroestriatal intacto. (Bjorklund y col. 1980; Schmidt y col. 1981).

Existen datos conflictivos acerca de si las fibras huéspedas con o no capaces de innervar al injerto dopaminérgico y consecuentemente, regular la función dopaminérgica. Algunos de estos datos sugieren que las aferencias del huésped pueden aportar entradas reguladoras al tejido mesencefálico injertado.

### 1.3 MODELOS DE PARKINSONISMO

#### 1.3.1 Lesiones nigroestriatales unilaterales.

Las lesiones unilaterales de la vía nigro estriatal producen cambios persistentes en la neuroquímica y en las conductas asociadas con la función de éste sistema. Este tipo de lesiones se pueden producir a través de diversos métodos incluyendo lesiones electrolíticas, cirugía y agentes neurotóxicos. Debido a que las lesiones electrolíticas y con cuchillo producen un daño inespecífico, se utilizan con frecuencia agentes neurotóxicos selectivos para neuronas DA, se conoce que tanto la 6-hidroxidopamina (6-OHDA) como el 1-metil-1-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), son sustancias que producen lesiones selectivas en las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas. El compuesto (6-OHDA) se tiene que inyectar estereotáxicamente a sitios cerebrales que contienen neuronas dopaminérgicas, esta sustancia destruye selectivamente las fibras y terminales neuronales que contienen catecolaminas, por ejemplo DA; el MPTP administrado sistémicamente daña las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en las pars compacta de la sustancia nigra,

provocando una degeneración de las fibras del sistema nigroestriatal y una pérdida de la DA estriatal y de su metabolito. Se ha observado que en roedores lesionados unilateralmente con 6-OHDA se produce: a) negligencia sensorial a estímulos aplicados al lado del cuerpo contralateral a la lesión y b) asimetría postural y movimientos espontáneos (Jungberg y Ungerstedt, 1976).

Un síndrome similar se observa en monos con hemiparkinsonismo producido por administración de MPTP por vía de la arteria carótida (Bankiewicz y col., 1986). Tanto roedores como primates lesionados unilateralmente muestran síndromes característicos cuando se les administra apomorfina o anfetamina. Se ha aceptado que como consecuencia de lesiones unilaterales en la SN, los receptores estriatales DA sobrerregulan, como una respuesta compensatoria, a los niveles reducidos de DA estriatal en el lado ipsilateral de la lesión en la SN. Por lo tanto, después de la administración sistémica de apomorfina, que es un receptor agonista directo en los receptores postsinápticos, estos animales rotan en dirección opuesta al lado lesionado (rotación contralateral) ya que la apomorfina induce la estimulación de receptores produciendo un desequilibrio. Las anfetaminas estimulan la liberación de DA de neuronas intactas.

Duvoisin y Marden (1975), reportaron una correlación positiva entre la desviación postural (curvatura espinal) y la lateralidad de signos parkinsónicos. Las desviaciones unilaterales de postura en estos pacientes puede ser análoga a la

asimetría postural observada en animales con lesiones unilaterales de la vía nigro estriatal. Estudios clínicos realizados con pacientes con EP, que presentan déficits unilaterales, muestran que estos pacientes presentan una tendencia espontánea para realizar conductas motoras unidireccionales y desviaciones posturales asimétricas (Bracha y col., 1987).

### 1.3.2 Lesiones Bilaterales:

Las lesiones bilaterales de la vía nigroestriatal producen en animales experimentales un síndrome que es similar a las disfunciones motoras observadas en pacientes con parkinson: temblor en reposo, rigidez, aquinesia y postura anormal. Por otro lado, las lesiones bilaterales con 6-OHDA de la vía nigro estriatal producen aquinesia profunda, adipsia, afagia y negligencia sensorial en roedores (Understedt 1971; Marshall y col., 1971). Hasta hace poco las lesiones bilaterales en primates eran producidas por lesiones electrolíticas (Schultz 1982, Delong y col., 1981). Estas lesiones producen hipoquinesia, temblor y rigidez en monos. La introducción del MPTP como un agente neurotóxico específico ofrece un medio alternativo para lesionar selectivamente neuronas DA de la SN.

La neurotoxicidad del MPTP varía considerablemente según la especie, los primates parecen ser los más susceptibles (Davis y col., 1979; Burns y col., 1983; Langston y col., 1983). Los roedores y carnívoros, son más resistentes a la neurotoxicidad



del MPTP (Boyce y col., 1984), mientras que en monos tratados con MPTP se presenta persistente bradiquinesia, postura encorvada, rigidez en los brazos, dificultad para iniciar el movimiento, y temblor. En humanos el MPTP produce un síndrome similar al observado en pacientes diagnosticados con EP (Davis y col., 1979; Langston y col., 1984). Tanto en el modelo de MPTP como en la EP idiopática se observa una deficiencia dopaminérgica en regiones centrales de la SN mientras las células DA de la regiones mediales están conservadas (Detch y col., 1986; Hornykiewicz 1988). En contraste a la similitud entre animales tratados con MPTP y Parkinsonismo hay varias distinciones entre el modelo animal de MPTP y el Parkinsonismo humano: Primero, la liberación de dopamina es homogénea a través del estriado y de las subdivisiones rostrales-caudales de la SN en monos tratados con MPTP, mientras que en los pacientes con parkinsonismo idiopático se hace a través de diferentes subregiones (Hornykiewicz 1988). Segundo, en primates no humanos la severa degeneración de dopamina producida por el MPTP es más notoria en el estriado y en el núcleo caudado que en el putamen; en el parkinsonismo idiopático en humanos, el putamen está más severamente afectado que el núcleo caudado.

Los efectos neurodegenerativos son mayores en ratones viejos que en jóvenes (Ricaurte y col., 1987). En muchos casos los efectos conductuales en roedores tratados con MPTP son transitorios. Inicialmente se puede observar que los ratones se vuelven temblorosos, aquinéticos y permanecen en una postura

encorvada. Estos síntomas agudos desaparecen a las pocas semanas después de la administración del MPTP, después de las cuales la conducta se torna normal. El tratamiento combinado de dietílditio carbomato y MPTP produce degeneración de los niveles de dopamina estriatal en ratones jóvenes después de dos semanas, estos ratones tienen niveles de dopamina estriatal persistentemente bajos y niveles severamente reducidos de tiroxina hidroxilasa (Yurek y col., 1989).

### **1.3.3 Cambios en los Receptores Dopaminérgicos en un Auténtico Parkinsonismo y un Modelo Parkinsónico:**

La pérdida de DA estriatal está asociada con una alteración en el número de receptores blanco, localizados en células estriatales. En Parkinson, los cambios en el estado de receptores dopaminérgicos pueden ser dependientes del grado de progresión de la enfermedad. En los primeros estados del Parkinson, parece ser que se da un incremento compensatorio en receptores de DA debido a la pérdida inicial de neuronas DA (Rinne y col., 1983; Hagglund y col., 1987). Debido a que la enfermedad progresa, en estados tardíos el número de receptores dopaminérgicos decrece (Rinne y col., 1983; Hagglund y col., 1987) ésta degeneración puede deberse a la degeneración de sitios blanco en neuronas DA estriatales observada en parkinsonismo avanzado (McNeill y col., 1988). Una discrepancia similar en receptores DA se ha observado en monos tratados con MPTP. Se observa un incremento de receptores DA en el lado lesionado de hemiparkinsonismo en monos asintomáticos (Joyce y col., 1986), mientras el decremento

bilateral se muestra en receptores DA en monos tratados con MPTP que presentan síntomas severos de parkinsonismo (Hantraye y col., 1986). En roedores con lesiones neurales en el área A9 se produce un incremento compensatorio en el número de receptores DA estriatales (Creese y col. 1987). El injerto de sustancia nigra fetal, colocado en el estriado de ratas previamente denervado de dopamina, parece normalizar los receptores dopaminérgicos estriatales en la vecindad del injerto (Freed y col., 1983).

#### 1.3.4 Cambios Neuroquímicos en Parkinsonismo

La característica principal del parkinsonismo es la severa reducción de dopamina en todos los componentes de los ganglios basales (Hornykiewicz 1988). La dopamina y sus metabolitos están decrementados en el núcleo caudado, putamen, globo pálido y en la pars compacta de la SN. La pérdida moderada de la dopamina se observa en el núcleo accumbens, hipotálamo lateral, región olfatoria medial y núcleos amigdaloides. Los cambios en las neuronas no DA incluyen decremento en las concentraciones de norepinefrina, serotonina, sustancia P, neurotensina y varios neuropéptidos en los tejidos de estructuras de los ganglios basales, corteza cerebelar, además de un incremento de gabaérgicos y actividades colinérgicas en el estriado.

## 1.4 INJERTOS DE CELULAS NERVIOSAS DOPAMINERGICAS

### 1.4.1 Recursos Neurales y Paraneurales

En la década pasada las investigaciones en el campo de injertos de células nerviosas DA, se encaminaron a examinar dos clases de células productoras de dopamina: células nerviosas fetales y células cromafines de la médula adrenal. Experimentos iniciales, con animales, a los cuales se les colocó un injerto de células nerviosas fetales DA dieron evidencia que estos injertos pueden revertir los déficits de dopamina y restaurar funciones motoras en animales con lesiones en el sistema nigroestriatal. Tanto las restricciones éticas como legales prohibieron el uso de tejido fetal en investigaciones clínicas; así se comenzó a investigar acerca de los tejidos catecolaminérgicos para el trasplante cerebral, especialmente de células de médula adrenal. Este tipo de células tienen el mismo origen embrionario que las neuronas nigroestriatales, ambas se desarrollan en el ectodermo, contienen grandes cantidades de catecolaminas: adrenalina, noradrenalina y dopamina. Así surgió la factibilidad de utilizar células cromafines adrenales como una recurso paraneural de dopamina para los trasplantes (Backlund y col. 1985, Madrazo y col. 1987). Las células cromafines autólogas derivadas de la glándula adrenal y transplantadas a la denervación dopaminérgica del cerebro parecen tener un efecto benéfico en animales de experimentación, en cuanto a la recuperación de funciones.

Basados en los efectos benéficos observados en el autoinjerto adrenal en modelos animales, se llevaron a cabo las

primeras pruebas clínicas en pacientes con parkinsonismo intratable. Concurrentemente, la experimentación básica con roedores y primates revelaron que los parámetros asociados con la viabilidad del injerto de médula adrenal, indican bajos signos de sobrevivencia y rechazo inmunológico. Por ejemplo, contrariamente a la tasa favorable de sobrevivencia del autoinjerto intraventricular de células cromafines adrenales en roedores (Freed y col., 1985), la tasa de sobrevivencia del injerto intraparenquimal de células cromafines adrenales después de 1 a 6 meses parece ser muy baja (Freed, 1986). Aún más, el autoinjerto de médula adrenal transplantado al cerebro de monos con y sin parkinsonismo inducido presenta síntomas de degeneración del injerto, baja sobrevivencia e infiltración de macrófagos fagocíticos (Moriyama y col., 1984; Hansen y col., 1988). En el ser humano como se mencionó anteriormente, el resultado de los ensayos clínicos con médula suprarrenal muestran evidencias que la mejoría funcional en estos pacientes fue transitoria (Lindvall y col., 1987), que la medicación antiparkinsoniana no se decrementó después de la cirugía (Goetz y col., 1989), y que la sobrevivencia del injerto es mínima (Peterson y col., 1988). La respuesta al procedimiento ha sido buena en aproximadamente una tercera parte de los casos, moderada en otra y no se ha observado respuesta en los casos restantes.

El interés por la utilización de células nerviosas fetales para trasplantes neurales, surge con base en las evidencias experimentales de que el tejido fetal tiene mejor sobrevivencia,

se integra con el huésped, y proporciona un alivio funcional de los síndromes parkinsonianos producidos por lesiones en roedores y primates. Actualmente alrededor de 50 pacientes con EP han recibido injerto de tejido fetal mesencefálico humano (Madrazo y col., 1987; Freed y col., 1989; Hitchcock y col., 1989; Lindvall y col., 1989). Las células nerviosas fetales son transplantadas típicamente en dos formas de injerto:

a) Como tejido mesencefálico sólido y b) Como suspensión de células disociadas de tejido mesencefálico.

### **1.5 ESTUDIOS EXPERIMENTALES BASICOS**

A continuación se resumen los estudios experimentales, utilizando tejido fetal, realizados en roedores y primates y los resultados de los estudios clínicos en pacientes con EP.

#### **1.5.1 Roedores.**

El tejido embrionario mesencefálico sólido obtenido de fetos de roedores se ha transplantado exitosamente como homoinjerto o heteroinjerto sin tratamiento inmunosupresivo. El cerebro de los mamíferos parece ser un sitio inmunológicamente privilegiado, por lo tanto no se observa rechazo. El tejido mesencefálico embrionario transplantado en el estriado adulto de ratas, muestra una buena sobrevivencia e integración con el huésped (Bjorklund y col., 1982). La edad gestacional del donador es un determinante importante para que el injerto sobreviva. Las células mesencefálicas de 14 a 16 días obtenidas de tejidos de ratas parecen ser más viables que las células gestacionaria de edad tardía; ésta es aproximadamente, la misma edad gestacional en la

cual las células dopaminérgicas experimentan su división celular final (Lauder y Bloom, 1974).

El injerto de tejido mesencefálico embrionario puede disociarse en suspensión de células para ser transplantadas. Los estudios que han investigado la sobrevivencia de la suspensión de células disociadas, han determinado que aproximadamente 10% de las células DA transplantadas sobreviven (Brundin y col., 1987).

El tejido fetal mesencefálico diseccionado no es un recurso puro de células DA, se ha estimado que el producto típico de células DA sobrevivientes sea de 0.1 a 1.0% del total de células viables en un injerto de suspensión (Brundin y col., 1985). Previamente se determinó que las regiones mesencefálicas (A9 y A10) de la rata contienen aproximadamente 15,000 a 20,000 neuronas DA en un lado del cerebro (Bjorklund y Lindvall, 1984). Los roedores con lesiones nigroestriatales unilaterales manifiestan mejoría funcional en la conducta de rotación después de recibir injerto mesencefálico el cual contenía aproximadamente 1% o más neuronas sobrevivientes (Bjorklund y col., 1983). Como se mencionó anteriormente se ha sugerido que la sobrevivencia de las neuronas DA está en el rango de 0.1 y 1.0% del total de la suspensión celular y que aproximadamente 150 neuronas DA sobrevivientes son capaces de restaurar la mejoría funcional, por lo tanto un injerto de células mesencefálicas disociadas debe contener un mínimo de 100,000 a 150,000 células viables para compensar efectivamente la pérdida dopaminérgica en roedores con lesiones unilaterales del sistema nigroestriatal dopaminérgico.

### 1.5.2 Primates

Para evaluar la posibilidad del uso del tejido mesencéfalico fetal humano para reemplazar células DA en pacientes con enfermedad de Parkinson, se han llevado a cabo varios estudios en los cuales se ha examinado la viabilidad del tejido mesencefálico fetal humano transplantándose en cerebros de roedores y primates. La tabla 1 resume los estudios de injertos de SN en primates realizados hasta la fecha. El tejido mesencéfalico fetal obtenido de fetos humanos abortados durante el primer trimestre y transplantado en ratas inmunosuprimidas con lesiones nigro-estriatales unilaterales han demostrado sobrevivencia y, en especial reinnervación estriatal (Stromberg y col., 1986). El injerto de células mesencefálicas humanas, disociadas de fetos de 7 a 8 semanas colocadas en el estriado tienen mejor sobrevivencia y reinnervación estriatal que el tejido fetal obtenido de fetos de 12 semanas (Brundin y col., 1988).



Tabla 1. ESTUDIOS DE INJERTOS DE SN EN FAJINATES

INVESTIGADORES	METODO	NUMERO DE ANIMALES LESION (CONTROLES)		LESION	EVALUACION DE METODO Y RESULTADOS
Annett y Col.	Células disociadas en el caudado y el putamen	6	4	Unilateral 6-OHDA	Mejoría en rotación y algunas pequeñas mejorías en funciones manuales.
Bakay y Col.	Células disociadas en el caudado	3		MPTP Bilateral	Mejoría en conducta y funciones en general.
Bankiewicz y Col.	Sólido, en cavidades del caudado	4	8	MPTP unilateral y/o bilateral.	Mejoría en rotación y en funciones en general.
Dubach y Col.	Células disociadas en el caudado y el putamen	1		MPTP en SN	Mejoría transitoria en déficits contralaterales a la rotación.
Fine y Col.	Células disociadas en el putamen	6	4	MPTP bilateral	actividad conductual incrementada después del injerto bilateral.
Redmond y Col.	Sólido, en el caudado	4	2	MPTP bilateral	Mejoría en la conducta y condiciones generales de algunos animales
Sladek y Col.	Sólido, en el caudado	4	3	MPTP bilateral	Mejoría general en funciones motoras de conducta.

Tabla 1. Estudios de injertos de sustancia negra en primates.  
Tomado de Freed y Col. 1991

Además de utilizar tejido mesencefálico fetal fresco para injerto celular sólido o de suspensión, se han utilizado otras técnicas para preservar células DA. De gran importancia para futuras aplicaciones clínicas puede ser la capacidad para almacenar y preservar células nerviosas que puedan utilizarse para trasplantes. Houle y Das (1980) fueron los primeros en demostrar que el tejido fetal puede ser preservado y transplantado con éxito en el cerebro de la rata. Subsecuentemente, se logró almacenar el tejido por un período de 70 días y se transplantó como homoinjerto en roedores (Collier y col., 1988) y primates (Collier y col., 1987). Estos hallazgos se han extendidos para la preservación de tejido fetal humano; el tejido mesencefálico fetal humano ha sido preservado por dos meses y transplantado como xenoinjerto en cerebros de monos y se ha observado marcada sobrevivencia y excelente desarrollo morfológico (Redmond y col., 1988). Collier y col., (1988) también demostraron que las células fetales mesencefálicas pueden ser cultivadas y preservadas exitosamente. También se puede almacenar tejido mesencefálico por corto tiempo (2-5 días) en un medio de preservación a 4°C y subsecuentemente ser transplantado como injerto sobreviviente al igual que el injerto de tejido fresco (Saver y col., 1989).

### 1.5.3 Humanos

En relación a los resultados de trasplante de médula adrenal, diferentes entidades han recopilado los datos clínicos con el fin de revisar el número total de procedimientos, la

eficacia y complicaciones de la técnica del trasplante estriatal para la EP. En 1987 la Asociación Americana de Neurocirujanos, en conjunto con el Instituto Americano de Desórdenes Neurológicos, establecieron el registro general para el proyecto de trasplante adrenal/fetal (GRAFT). El registro intenta proporcionar una tabulación del número de procedimientos que se han llevado a cabo, de la información cuantitativa de los procedimientos quirúrgicos y de las complicaciones asociadas. El análisis preliminar de 118 pacientes sugieren una variación significativa en el número de complicaciones y en los efectos clínicos resultantes que se observaron en diferentes instituciones (Bakay, y col., 1989).

Un registro adicional fué establecido en 1987 por la Fundación Americana para Parkinson en conjunto con el grupo Rush-Presbyterian en Chicago, en el cual se registraron datos específicos de la eficacia clínica del trasplante estriatal en pacientes con EP (Goetz y col., 1989). La efectividad de los autoinjertos de médula suprarrenal al Núcleo Caudado en poblaciones no seleccionadas de parkinsónicos tienen una curva de distribución normal. La respuesta al procedimiento ha sido buena en aproximadamente un 30% de los casos, moderada en otro 30% y no ha habido respuesta en los casos restantes. la tabla 2 resume los resultados de los artículos publicados hasta la fecha.

Tabla 2 CLASIFICACION DE LA RESPUESTA POSOPERATIVA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON AL AUTOTRANSPLANTE DE MEDULA ADRENAL

Series	Año de la cirugía	Número total pacientes	Edad	Gravedad de la enfermedad	Procedimiento quirúrgico y sitio implante	Tiempo de seguimiento (meses)	Mejoría bilateral post-operativa					Compli- cacio- nes
							S	M	L	SR	P	
Backlund y Col.	1982	1	55	severo	S/NC. der	6 m						
Backlund y Col.	1983	1	46	severo	E/NC. der	6 m						
Lindvall y Col.	1985	1	46	severo	E/pu. der	2 m						
Lindvall y Col.	1985	1	63	severo	E/pu. der	2 m						
Backlund	1982	4	46-63	severo	E/NC. der	3-5 a					4	
	1985				E/pu. der							
Madrazo y Col.	1986	2	35-39	severo	M/NC. der	7-10 m						
Madrazo y Col.	1986	2	33-65(50.3)	severo	M/NC. der	4-15 m						1
	1987	8										
Madrazo y Col.	1986	10	33-65(50.3)	severo	M/NC. der	12-27 m	13	4	1			4
	1989	12										
Madrazo y Col.	1986	22	(47.7)	severo	M/NC. der	1-3 a	15	7	6	3		3
	1988	20										
Jiao y Col.	1986	10	46-68(52.1)	severo	E/NC. der	18-27 m	4	3	2			1
Fenn y Col.	1987	5	43-55(49.2)	severo	M/NC. der	6 m						
	1988											
Goetz y Col.	1987	5	(50.7)	severo	M/NC. der	12 m						
	1988	2										
Goetz y Col.	1987	7	(50.7)	severo	M/NC. der	2 a						
	1988											
Lieberman y Col.	1987	6	34-58(51.3)	severo	M/NC. der	6 m						2
Lieberman y Col.	1987	6	36-65(55.1)	severo	M/NC. der	2-17 m	3	3	2			4
	1989											
Lieberman y Col.	1987	12	36-65(55.1)	severo	M/NC	18 m	3	3	2			4
	1989											
Kelly y Col.	1987	7	38-58	severo	M/NC. der	6 m						
Aniskong y Col.	1987	7	38-58(48.3)	severo	M/NC. der	12 m						
	1988	2										
Allen y Col.	1987	12	35-9(41.8)	mod-sev	M/NC. der	12 m						
Allen y Col.	1987	4	61-67(64.2)	severo	M/NC. der	6 m						5
Apuzzo y Col.	1987	10	39-60(53.2)	severo	E/NC. u.b	6 m						1
	1988											
Apuzzo y col	1987	10	39-68(53.3)	severo	E/NC. u.b	16-20 m						1
	1988											
Gisero-Alva y Riva-Beana,	1987	8	32-61(56.1)	severo	M/NC	3-15 m	3	2	1	2		
Jancovic y Col.	1988	3	43, 50, 59	severo	M/NC	8-12 m						
Bakay y Col.	1988	12	36-65	severo	M/NC. der	3-6 m						
	1989											
Bakay y Col.	1988	12	36-65	severo	M/NC. der	7-12 m						
	1989											
Bakay y Col.	1988	12	36-65	severo	M/NC. der	1-2 a						
	1988											
Cahill y Olinow.		6		severo	M/NC	6-12 m						
Cahill y Olinow.		6		severo	M/NC	12-21 m						
Multicentros												
Madrazo y Col.		106			M/NC	6 m	37	32	17	11		9
Goetz y Col.	1987	19	(57.8)	severo	M/NC	6 m						
	1988											
Goetz y Col.	1987	46				12 m						
	1988											
Bakay.		118										

M: Microcirugía abierta NC: Núcleo caudro u: unilateral b: bilateral L: leve. Sk: Sin respuesta E: Cirugía Estereotáxica Pu: Putamen S: Significativo. M: Moderado P: peor.

El trasplante de tejido mesencefálico fetal para humanos se inició en 1987 en México (Madrazo y col., 1987) y en Suecia (Lindvall y col., 1989), seguido por Estados Unidos y otros países. Mientras Madrazo y col. (1987) reportaron una mejoría inicial utilizando la técnica de cirugía abierta, Lindvall y col. (1989) permanecieron cautelosos en sus primeras interpretaciones, ellos utilizaron la técnica estereotáxica; en un segundo reporte sus resultados mostraron mejorías significativas. En un estudio realizado por Molina (1990) reportó una mejoría en un grupo de 23 pacientes que recibieron injerto de Sustancia Nigra.

Hasta la fecha se han llevado a cabo 50 trasplantes de tejido embrionario en pacientes con EP (Madrazo y col., 1987; Freed y col., 1989; Hitchcock y col., 1989; Lindvall y col., 1989). Los primeros intentos en trasplante de tejido fetal en humanos reportaron mejoría (Madrazo y col. 1987), sin embargo esta comunicación no reportó datos objetivos para sustentar estos resultados. Un estudio subsecuente reportó en forma objetiva los resultados de 4 pacientes (Madrazo y col., 1990). Reportes posteriores realizados por Hitchcock y col. (1988); Freed. (1990) y Lindvall y col. (1990) observaron mejoría en grado variable en pacientes con EP que recibieron trasplante de tejido fetal. En un estudio realizado por Molina y col. (1990) también se reportó mejoría en 23 pacientes que recibieron injerto de sustancia nigra.

En un estudio ampliamente documentado sobre injerto de tejido fetal realizado por Lindvall y col. (1989), dos pacientes

con EP recibieron injerto fetal de 8-10 semanas de gestación. El tejido fué disociado y transplantado en el putamen por métodos estereotáxicos. En este estudio se encontró en uno de los pacientes una leve mejoría en la velocidad en los movimientos de manos y pies, y en el otro paciente se encontró un incremento en la velocidad para caminar. Dieciocho meses después del trasplante, el primer paciente continuó presentando esta pequeña mejoría, mientras en el segundo paciente sus niveles de ejecución permanecieron en línea base.

En otro estudio realizado recientemente por Lindvall y col. (1990) con un sólo paciente se observaron cambios mucho más marcados. Estos cambios fueron atribuidos a la mejoría en el procedimiento del trasplante, incluyendo el uso de la implantación de una pequeña cánula y un amortiguador de solución salina en lugar de usar la salina como un medio de inyección; en este estudio se utilizó el tejido ventral mesencefálico de 4 fetos. En este paciente se observó una mejoría en los movimientos de las manos y en los puntajes de rigidez. Este paciente también mostró una mejoría sustancial en los porcentajes diarios del tiempo en "on" (Tiempo en el cual los síntomas de la enfermedad son menos severos). Se puede notar sin embargo que estos cambios fueron muy similares a los cambios observados en algunos estudios después del trasplante de médula adrenal (Freed, 1990). Goetz y col. (1989) reportaron un decremento en los tiempos "off" (Tiempo en el que existe una máxima incapacidad debido a la enfermedad) en 18 pacientes que recibieron injerto de médula

adrenal con el procedimiento de Madrazo y col. (1987), de 52% antes de la cirugía a 22% a los 3 meses después del transplante, además el curso de la mejoría en este paciente es diferente del que se espera de acuerdo al crecimiento de tejido fetal humano in situ.

El principal inconveniente en estos estudios como en muchos otros estudios clínicos es la falta de medidas comportamentales como las posibles expectativas del paciente y el estado de atención en los cambios clínicos (Lindvall y col., 1990). Con excepción de las medidas de los tiempos "on" y "off", no se reportó la medida de línea base de ejecución alguna. Es clara la similitud temporal y fenomenológica de los efectos del injerto de médula adrenal (Goetz y col., 1989), estos estudios no llevan a ninguna evidencia concluyente acerca de que los cambios clínicos son causados por efectos quirúrgicos no específicos. Además los resultados de un sólo paciente, en algunos casos, pueden ser considerados únicamente como sugerencias.

Un reciente estudio realizado por Freed y col. (1990), en donde se reporta el caso de un sólo paciente al que se le implantó un injerto de células disociadas de un feto de 7 semanas de gestación en 10 sitios espaciados cada 4mm en el lado derecho del cerebro, se observó una mejoría modesta en la velocidad de los movimientos de las manos en los tiempos "on". Los cambios en la velocidad de las manos y dedos fueron impresionantes ya que antes de la cirugía estas medidas permanecieron en línea base por 4 meses, la mejoría se observó en el transcurso de dos meses

después del trasplante; después de este período los cambios fueron escasos. Este patrón de mejoría sugiere una relación temporal al trasplante. Algunos cambios similares fueron observados antes y después del tratamiento con L-DOPA en cuanto al movimiento de las manos, tanto con la derecha como con la izquierda. La velocidad al caminar antes del tratamiento con L-DOPA, se decrementó un 40% y no se sugiere una mejoría general en este aspecto. Para llevar a cabo el estudio anterior se colocaron diversos aparatos de medición controlados por una computadora en la casa del paciente de tal forma que se lograron hacer numerosas evaluaciones repetidas sin involucrar directamente a observadores clínicos.

Hitchcock y col. (1988, 1990) realizaron un estudio con un grupo grande de pacientes en el cual se observa una mejoría moderada en 12 pacientes que recibieron trasplante de SN fetal. El tejido donado fue obtenido de fetos de 12 a 19 semanas de gestación, mecánicamente disociado y esterotáxicamente implantado en la cabeza del núcleo caudado. Se observó una modesta mejoría en los síntomas del parkinson. La mejoría en las disquinesias fue del 44% después de 3 meses y 65% después de 6 meses. Los cambios en otros parámetros fueron menores: la bradiquinesia y la rigidez mejoraron levemente, mientras el temblor aumentó; estos cambios fueron bilaterales. Un posible problema con este estudio es que la edad del tejido donador era mayor que la edad que se considera óptima para el trasplante. Aunque los cambios observados en este estudio fueron modestos, una visión optimista sugeriría que los



cambios observados podrían ser mayores con una mejoría en el procedimiento y con el uso de donadores jóvenes. Otra posible interpretación puede ser que los cambios observados son producto de aspectos no específicos o por efectos de lesión o efectos tróficos inducidos por sustancias secretadas por el tejido fetal.

Tanto en los estudios realizados por Freed y col. (1990) como en los de Hitchcock y col. (1988, 1990) el tejido donado fué aloinjerto y no fué utilizada la terapia de inmunosupresión. Aunque algunos estudios ha reportado evidencias de que los aloinjertos sobreviven tanto en roedores como en primates sin inmunosupresión, otros estudios han reportado un rechazo del injerto fetal aún en roedores. (Mason y col., 1986; Nicholas y col., 1987), y posiblemente en primates (Bankiewicz y col., 1990; Freed y col., 1988). Ya que la posibilidad de que el aloinjerto sea rechazado puede producir reacciones autoinmunes, el procedimiento del aloinjerto sin terapia de inmunosupresión puede no ser completamente seguro.

Madrazo y col. (1990) recientemente reportaron un grupo de 7 pacientes, 4 que recibieron injerto de tejido mesencefálico fetal y 3 que recibieron injerto de médula adrenal fetal. Este estudio es diferente del resto de los reportes clínicos, ya que el tejido fue implantado intraventricularmente como fragmentos sólidos, en lugar de ser implantado directamente en el parénquima cerebral en forma disociada. El tejido donado fue obtenido de fetos con edad gestacional de 12 a 14 semanas. Aunque a esta edad probablemente el tejido este más maduro que el de la

edad óptima para la disociación de células fetales, éste pueda estar en el rango de edad para la sobrevivencia del injerto sólido intraventricular (ver ref. Simonds y col., 1990; Stromberg y col., 1986; Stromberg y col., 1990). Los pacientes fueron inmunosuprimidos con ciclosporina A, administrada de acuerdo a un decremento gradual en el régimen de la dosis. Se reportó una mejoría importante en estos pacientes, según las medidas de la escala unificada para la EP. Los pacientes con menos síntomas severos tienden a una mejoría mayor, aunque esta conclusión es prematura debido al número tan pequeño de pacientes examinados. Parece que los pacientes continúan con su mejoría por cerca de 6 meses después de la cirugía y luego se observó una fase estable por cerca de 19 meses. Se observó además que la mejoría fué mayor en los períodos "off" en comparación con los períodos "on". También se observó que los pacientes que recibieron injerto ventral mesencefálico muestran mejoría en un amplio rango de síntomas (bradiquinesia, rigidez, dificultades en la marcha, expresión facial e inestabilidad postural) comparados con los pacientes que recibieron injerto de médula adrenal, quienes no mostraron mejoría en las dificultades que tenían con la marcha, expresión facial o inestabilidad postural. Este estudio es el único reportado en transplantes con humanos usando métodos de trasplante intraventricular (Freed y col., 1983; Stromberg y col., 1991). Y en el que la mejoría observada ha sido sustancial, por lo que sería importante comparar en animales los efectos del injerto de sustancia nigra intraventricular con injerto intraestriatal disociado.

En la tabla 3 se resumen los resultados postoperatorios de los pacientes con Enfermedad de Parkinson que han sido sometidos a trasplante de tejido fetal.

Tabla 3. CLASIFICACION DE LA RESPUESTA POSTOPERATIVA DE LOS PACIENTES CON EP AL TRANSPLANTE FETAL VENTRAL. MENINGEALICO

Series	Año de la cirugía	Número total de pacientes	Edad	Promedio severidad	Proc. quirurgy sitio implant	Número de fetos	Inmunosupres.	Tiempo de seguimiento	Mejoría bilateri post operativa. B M L SR P
Madrazo y col.	1987	1	50	severo	M/NC. der	1 (13)	+	1 meses	1
Madrazo y col.	1987 1988	1 3	45, 47 50, 52	severo	M/NC. der	1 (12-14)	+	6-19 meses	4
Madrazo y col.	1987 1988	4	45, 47 50, 52	severo	M/NC. der	1 (12-14)	+	19-32 meses	4
Lindvall y col.	1987	2	48, 55	severo	E/NC. der E/Pu. izq	4 (8-10)	+	6 meses	2
Lindvall y col.	1989	1	49	severo	E/pu. izq	4 (8-9)	+	5 meses	1
Hitchcock y col.	1988	2	41, 60	severo	E/NC. der		-	7 mes-3mes	1 1
Hitchcock y col.	1988 1990	2 29		severo	E/NC. der Pu. der	1 (11-19)	-		
Molina y col.	1988	30		severo	M/NC	1 (6-12)	+	24 meses	1
Freed y col.	1988	1	52	severo	E/NC Pu. der	1 (7)	-	12 meses	1
López-Lozano y col.	1989	7		severo	M/NC	1 (8-10)	+	7 meses	7
Dyacki y col.	1989	1		severo	M/NC. der	1 (8-10)	+	1 mes	1
Dyacki y col.	1989	1		severo	M/NC. der	1 (10)	+	9 meses	1
Subri y col.				severo	E/NC. U.B	(10)	-	9 meses	

M: Microcirugía Abierta.  
E: Cirugía Estereotáxica  
NC: Núcleo Caudado  
Pu: Putamen

U: Unilateral B: Bilateral  
S: Significativo. M: Moderado.  
L: Leve. SR: Sin respuesta  
P: Procr

## 1.6 SITIOS BLANCO PARA EL INJERTO DE CELULAS NERVIOSAS DOPAMINERGICAS

Se ha observado que tanto el injerto intraventricular como el intraparenquimal de neuronas nigroestriales sobreviven y proliferan en el cerebro huésped. El medio ambiente ventricular es rico en nutrientes de fluidos cerebroespinales, siendo de gran ventaja para la sobrevivencia del tejido transplantado; cerca del 99% de animales que recibieron autoinjero ventricular mostraron tejido sobreviviente 1 a 18 meses después del implante (Freed y col., 1984). El tejido de sustancia nigra fetal implantado en los ventrículos laterales en monos ha demostrado un extensivo crecimiento y arborización (Sladek y col., 1986). El fluido cerebroespinal proporciona una resistencia mínima de expansión y crecimiento al tejido transplantado. Además, la localización anatómica de los ventrículos laterales provee una excelente base para que el injerto dopaminérgico pueda interactuar con áreas adyacentes a los ventrículos como el estriado y el núcleo accumbens. Aún más, el sistema ventricular puede actuar como conductor de las sustancias secretadas por el injerto y por lo tanto extender la influencia del injerto a las regiones distales periventriculares. Aunque el medio ventricular favorece la sobrevivencia del injerto, la pared ependimal proporciona una barrera para fibras en crecimiento y reinervación de DA en el estriado, por lo tanto cuando el injerto intraventricular carece de una reinervación directa al estriado, los efectos benéficos asociados con la liberación de DA probablemente se limita a la

difusión pasiva de DA en el estriado adyacente. (Freed y col., 1988).

También se ha demostrado sobrevivencia del injerto de tejido neural colocado directamente en el parénquima. Por ejemplo, Bjorklund y col. (1988) demostraron que las células dispersas de sustancia nigra fetal implantadas en el estriado del roedor sobreviven y son funcionales. Se han reportado hallazgos similares en cuanto al injerto intraparenquimal de tejido mesencefálico sólido en monos (Sladek y col. 1986). En relación al medioambiente ventricular, el tejido intraparenquimal parece tener la ventaja de existir en un medio "inmunológicamente más privilegiado". El heteroinjerto de tejido fetal de monos colocado en el parénquima del estriado puede sobrevivir sin tratamiento inmunosupresivo (Bakay y King, 1986). Existe evidencia, de que el xenoinjerto de tejido humano colocado en el estriado de monos no es rechazado después de la terapia inmunosupresiva. (Reedmond y col., 1988).

#### **1.6.1 Injertos dopaminérgicos en el estriado y sus efectos funcionales**

Se ha demostrado que el síndrome por denervación dopaminérgica es compensado por una variedad de técnicas de injertos de DA. También se ha demostrado que los injertos de DA colocados corticalmente en proximidad al estriado dorsomedial así como intraventricular, en animales con denervación dopaminérgica unilateral pueden reducir la asimetría motora (Bjorklund y col., 1980). Estos injertos no tienen efecto sobre la negligencia sensorial. En contraste la negligencia sensorial se puede

revertir cuando el injerto nigral se coloca en proximidad al estriado lateral en animales con denervación dopaminérgica bilateral (Dunnett y col., 1983). Aun más, el trastorno aquinéptico en animales lesionados bilateralmente se observa únicamente cuando el núcleo accumbens es inervado por el injerto dopaminérgico (Dunnett y col., 1983; Nadaud y col., 1984). Estos estudios indican que la colocación del injerto y la extensión con la cual el injerto reinerva el estriado son factores críticos para la recuperación funcional del sistema dopaminérgico mesoestriatal.

Aunque se hayan escogido sitios para el injerto dopaminérgico en proximidad a la región ventricular debido al medioambiente favorable de Factor de Crecimiento Nervioso y se haya observado sobrevivencia del tejido, en muchos casos de EP idiopática el grado de degeneración neuronal DA en el estriado es más severo en el putamen que en el núcleo caudado. Hasta la fecha se han realizado varios trasplantes de tejido dopaminérgico a regiones periventriculares de la cabeza del núcleo caudado en pacientes con EP, en estados tardíos. Aunque el núcleo caudado está severamente afectado en la EP, se ha encontrado que los niveles de DA, en el putamen son de 10 a 15% más bajos que en el núcleo caudado (Bernheimer y col., 1973); también se ha observado una mayor pérdida dopaminérgica en el putamen caudal, que en el putamen rostral (Kish y col., 1986). De los dos componentes estriatales (núcleo caudado y putamen), el putamen es el que recibe mayor aferencia motora, vía cortical-talámico-putamen

(Delong y col., 1983), por lo tanto se ha sugerido que el putamen puede ser un sitio muy favorable para el injerto dopaminérgico, además que el implante de tejidos en lugares profundos del cerebro, como el putamen caudal, puede tener un efecto benéfico en la recuperación de funciones dopaminérgicas estriatales.

#### **1.6.2 Pérdida de dopamina liberada dendriticamente en la sustancia nigra**

En estudios relacionados con trasplantes de células nerviosas dopaminérgicas en modelos de animales de EP, se ha encontrado una restauración de la función dopaminérgica en el estriado. Aunque una cantidad sustancial de DA se encuentra en los cuerpos celulares de la SN y está destinada para el transporte axonal hacia los campos terminales en el estriado, otra porción es liberada en la sustancia nigra posiblemente a través de acción birideccional o de axones recurrentes y modula la actividad neuronal en la pars reticulata. Estudios fisiológicos de receptores dopaminérgicos revelan la existencia de receptores DA en la sustancia nigra y muestran que éstos receptores tienen propiedades similares con los receptores del subtipo D1 (Gale y col., 1977; Matthews y German, 1986). La liberación dendrítica de neuronas dopaminérgicas puede tener dos propósitos:

- a. Como un mecanismo de retroalimentación local para neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra.
- b. Para modular actividad de neuronas no-dopaminérgicas en la pars reticulata de la sustancia nigra.



Dos vías no dopaminérgicas asociadas con salidas estriatales y fibras nigrotalámicas parecen estar influenciadas por la liberación de DA en la pars reticulata.

1. La salida de neuronas estriatonigrales pueden tener presinapsis en receptores D1 localizados en terminales en la sustancia nigra. (Porceddu y col., 1986).

2. Neuronas de la vía nigrotalámica pueden ser estimuladas por aplicación de DA iontoforéticamente en la pars reticulata (Ruffieux y Schultz, 1980), lo cual indica que la liberación dendrítica de DA en la sustancia nigra tiene un efecto estimulador en neuronas nigrotalámicas. El significado de la liberación dopaminérgica en la sustancia nigra y su efecto en las funciones motoras puede ser discernida claramente por estos efectos en la actividad nigrotalámica, lo cual indica la influencia de la actividad neuronal en regiones motoras de la corteza.

La contribución de DA sobre funciones motoras aún no está muy clara, sin embargo parece jugar una papel integral en la modulación de la actividad motora dopaminérgica.

#### **1.7 NEUROTROPISMO INDUCIDO POR DAÑO.**

Cuando se evalúa la recuperación del daño del sistema DA, después del injerto intracerebral, es necesario evaluar hasta que grado la recuperación puede ser atribuida al injerto en sí o a la plasticidad del cerebro huésped. Las neuronas catecolaminérgicas son capaces de compensar morfológicamente la pérdida de neuronas vecinas a través de producir o brotar

terminales adicionales (Bjorklund y Stenevi 1979). Se ha sugerido la propiedad de germinación de las neuronas dopaminérgicas como una posible explicación para la recuperación de fibras dopaminérgicas; ésto se ha observado en varios estudios en los que se han utilizado recursos DA paraneurales en el cerebro denervado dopaminérgicamente. Por ejemplo, en trasplantes de tejido de médula adrenal se observa un incremento de catecolaminas alrededor del injerto, aunque las evidencias morfológicas presentan una mínima sobrevivencia del injerto de médula adrenal (Bohn y col., 1987). Igualmente, Fiandaca y col. (1988) observaron un incremento de tirosina hidroxilasa en regiones estriatales alrededor del injerto de médula adrenal, no sobreviviente, en monos tratados con MPTP. Otra posibilidad de renovación de las neuronas huésped, puede ser la liberación de sustancias tróficas de neuronas dañadas. Aún no es claro si la liberación y difusión de sustancias proviene de neuronas lesionadas o del injerto. (Brown y col., 1981). Se ha observado que los injertos fetales de DA colocados en sitios del cerebro donde se han realizado cavidades proporcionan un medio favorable para la sobrevivencia del injerto en el cerebro de ratas (Bjorklund y Steveni, 1979). Bakay y col. (1988) encontraron algo similar en una cirugía estereotáxica realizada en el cerebro de un mono. Estos datos sugieren que los factores tróficos liberados del tejido huésped pueden contribuir a la sobrevivencia tanto del injerto como de neuronas huéspedes. Es importante, también mencionar que el implante quirúrgico de injertos colocados intraestriatalmente da como resultado una destrucción del

ostriado huésped. el cual puede disminuir síntomas de parkinsonismo.

## 2. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los trastornos cognoscitivos forman parte de la sintomatología clínica de la EP. La extensa literatura que ha tratado éste tema se ha enfocado a tres problemas, el primero es si la demencia que se observa en algunos pacientes se debe a la EP o a una demencia senil concomitante; el segundo problema se relaciona con el estudio de los trastornos cognoscitivos específicos que presentan los pacientes con EP que no están demenciados; y un tercer punto, aunque poco investigado, es el papel que tienen las variables subjetivas, como por ejemplo el hemiparkinsonismo sobre el funcionamiento cognoscitivo en la EP.

En el presente capítulo el primer aspecto que se discute es el de la demencia. Se ha postulado que en pacientes con EP existe una demencia, que es diferente de la demencia senil de tipo Alzheimer (Garron y col., 1972) proponiendo que existe una correlación entre los déficits cognoscitivos y la disfunción motora que a su vez se atribuye a la pérdida de células dopaminérgicas en los ganglios basales. El segundo punto que se discute es el perfil cognoscitivo de los paciente con EP que no presentan demencia, y si estos déficits se deben a una patología subcortical o a una destrucción de fibras eferentes a la corteza. La investigación neuropsicológica ha revelado que existen alteraciones en funciones visoespaciales, especialmente en orientación espacial (Bowen y col., 1972), y en funciones de ejecución, principalmente en las que se requiere cambiar de set

mental (Cools y col., 1984). Una de las preguntas que se han originado de estos estudios es si los pacientes con EP tienen un déficit específico visoespacial o si estas dificultades visoespaciales se deben a un déficit más general, por ejemplo una incapacidad para cambiar el set mental (Brown y Marsden, 1986); también se han observado trastornos de memoria, especialmente en la evocación (Weingartner y col., 1984). En cuanto al lenguaje, las investigaciones reportan dificultades para generar palabras (Raskin y col., 1989). También existen evidencias experimentales que algunos pacientes con EP tienen problemas afectivos, los cuales pueden manifestarse en síntomas depresivos (Mindham, 1970).

El tercer punto de interés en la literatura es la naturaleza de la relación existente entre los síntomas motores unilaterales y el daño cognoscitivo. Existe la posibilidad de que los pacientes con síntomas motores de lado izquierdo presenten diferente sintomatología cognoscitiva a aquéllos que presentan síntomas motores de predominancia derecha, otras variables subjetivas son la edad, el tiempo de la evaluación, la edad de inicio de la enfermedad, duración de los síntomas, presencia o ausencia de fluctuaciones on/off, tipo de medicamento, y la relativa preponderancia de temblor vs bradiquinesia como síntoma motor.

## **2.1. DEMENCIA**

El concepto de demencia subcortical se introdujo para explicar los trastornos cognoscitivos que se presentan en la parálisis supranuclear progresiva (Albart y col., 1974) posteriormente se amplió para explicar las alteraciones cognoscitivas de los pacientes con Corea de Huntington (McHugh y Folstein, 1975) y EP (Benson, 1984). La demencia subcortical se define como un decremento cognoscitivo general que incluye, en particular, lentificación de las funciones intelectuales, problemas visoespaciales, apatía y depresión (Benson, 1984; Cummings y Benson, 1984). Estos trastornos ocurren en la ausencia de afasia, apraxia, agnosia, desorientación, y/o indiferencia que típicamente se observa en la demencia cortical, como por ejemplo en la demencia senil de tipo Alzheimer (DSTA). Para documentar la existencia de demencia subcortical en la EP, se han llevado a cabo investigaciones sobre aspectos patológicos, bioquímicos y comportamentales, generalmente comparando pacientes con EP y con sospecha de DSTA, y apareados por edades con grupos controles de sujetos normales.

### **2.1.1 Estudios Neuropsicológicos**

#### Comparaciones de DSTA

Algunos estudios han reportado que el perfil neuropsicológico de pacientes con EP es diferente del que presentan los pacientes con DSTA y sugieren que existe una demencia subcortical que difiere de la demencia cortical. En los pacientes con EP se observan problemas de fluidez, pero no se han

encontrado dificultades en la comprensión y en el uso apropiado del lenguaje. En contraste se ha encontrado que los pacientes con DSTA tienen dificultades con el uso y en la comprensión del lenguaje, pero no en la fluidez verbal (Cummings y col., 1988; Obler y Albert, 1981). Otros estudios han reportado diferencias entre pacientes con EP con demencia y pacientes con DSTA en tareas de memoria inmediata, memoria remota, habilidades visoespaciales, apraxia, fluidez, depresión (Huber y col., 1989), y secuenciación (Sullivan y col., 1989). Sin embargo algunos autores han sugerido que pacientes con EP y demencia no presentan una demencia subcortical única sino que presentan un subtipo de EP con una coexistente DSTA (Garron y col., 1972; Huber y col., 1986; Lieberman y col., 1979).

En general estos estudios indican que existe un subgrupo de pacientes de EP con demencia la cual puede o no coexistir con DSTA concomitante. La única evidencia que existe para poder diferenciar subtipos de EP es que los pacientes con esta enfermedad que presentan deterioro cognoscitivo global son más viejos, tienen un inicio de síntomas tardíos (Birkmayer y col., 1979; Garron y col., 1972; Lichter y col., 1988; Lieberman y col., 1979; Mantilla y Rinne, 1976; Birkmayer y col., 1979; Garron y col., 1972; Lieberman y col., 1979); muestran evidencia tanto de demencia subcortical y atrofia frontal cortical (Lichter y col., 1988) y no responden tan bien a la L-Dopa (Duvoisin, 1986) y al deprenil (Portin and Rinne, 1983) en contraste con los pacientes con EP que no presentan demencia. Sin embargo otros estudios no han encontrado diferencias de edad entre pacientes

dementes y no dementes (Bowen y col., 1973). Pirozzolo y col. (1982) reportaron un gradiente de déficits cognoscitivos sin ninguna evidencia de una población con demencia. Huber, OShuttleworth, Paulson y col. 1986, diseñaron una batería para diferenciar entre demencia subcortical y demencia cortical, y encontraron diferencias significativas entre los grupos. Los pacientes con EP muestran puntajes más altos que los pacientes con DSTA en varias pruebas de la batería.

#### Comparación con la esquizofrenia

Existen evidencias que sugieren que los pacientes esquizofrénicos con disquinesias presentan trastornos cognoscitivos similares a los pacientes con EP (Wade y col., 1987). Dado que las disquinesias reflejan la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, se ha sugerido que la vía dopaminérgica de los ganglios basales puede ser la responsable de los déficits cognoscitivos; sin embargo, en muchos esquizofrénicos existen alteraciones corticales por lo que los déficits cognoscitivos no reflejan necesariamente una alteración en las funciones de los ganglios basales.

#### Comparación con los pacientes tratados con MPTP

Para determinar si la patología de los ganglios basales es la responsable de los déficits cognoscitivos que se observan en la EP, se estudio un grupo de pacientes con EP producida por toxicidad con MPTP asociado al uso de drogas intravenosas (Langston, 1985). Estos pacientes relativamente jóvenes presentan las características motoras clásicas de la EP, las cuales



aparentemente reflejan la destrucción selectiva de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia nigra (Stern y Langton, 1985); dado que estos pacientes no presentan cambios en los sistemas noradrenérgico, serotoninérgico, o colinérgico, los cambios cognoscitivos que presentan se deben a la pérdida de células en la sustancia nigra y a un decremento en la dopamina. El único estudio de las funciones cognoscitivas en pacientes tratados con MPTP (Stern y Langston, 1985) describe déficits similares a los que se observan en la EP idiopática de inicio tardío. Estos pacientes presentaron problemas en las pruebas de orientación, abstracción verbal, construcción, evocación y en las pruebas que requieren mantener un set mental.

### 3.1.2 Patología

La evidencia experimental que apoya el argumento de que los pacientes con EP y demencia tienen DSTA concomitante se basa en estudios que han documentado que la patología de DSTA se presenta con más frecuencia en pacientes con EP que en sujetos normales de las mismas edades. Varias investigaciones han reportado que los pacientes que presentan el criterio histológico de la EP (cuerpos de Lewy en la sustancia nigra o en locus coeruleus), muestran cambios patológicos característicos de la DSTA, especialmente placas seniles en el hipocampo (Boller y col., 1960; Hakim and Mathieson, 1977; Leverenz y Sumi, 1986; Mata y col., 1983). En contraste, De la Monte y col. (1989) demostraron diferencias patológicas distintivas entre pacientes clasificados como con EP y demencia y los clasificados como con EP y DSTA. Los pacientes

con EP y DSTA mostraron la misma patología subcortical que la de otros tipos de pacientes, pero además mostraron atrofia global en la corteza cerebral y en la sustancia blanca. Estos estudios pueden ser interpretados únicamente como una evidencia de la existencia de un subtipo de pacientes con EP que pueden tener DSTA concomitante.

Otro método para investigar la patología responsable de los síntomas cognoscitivos de la EP es la utilización de tomografía por emisión de positrones (PET). Estos estudios han revelado que en los pacientes con EP existe una reducción en la formación de dopamina en el putamen, indicando deficiencias en el almacenamiento y formación de dopamina subcortical. Es de gran interés el hecho de que en los pacientes con EP se ha observado una disminución metabólica en corteza frontal, sugiriendo así el involucramiento córtico-frontal en los desórdenes cognoscitivos (Brooks y Frackowiak, 1989).

### **2.1.3 Relación entre síntomas cognoscitivos y motores**

La relación entre síntomas motores y síntomas cognoscitivos se ha utilizado para investigar si la demencia que presentan algunos pacientes con EP se debe a cambios corticales parecidos a DSTA o a la patología subcortical que causa los síntomas motores en la EP. Algunos autores han reportado una asociación entre la existencia de demencia y el grado de rigidez y bradiquinesia (Martilla y Rinne, 1976; Mortimer y col., 1982), sugiriendo la posibilidad de una etiología común entre síntomas motores y cognoscitivos. Sin embargo, Portin y Rinne (1986), en

un estudio longitudinal en el que se hizo un seguimiento de pacientes con EP durante 8 -10 años, concluyeron que las funciones motoras y cognoscitivas en la EP no se correlacionan. Evidencias recientes reportan que la medicación dopaminérgica no afecta los grados de demencia y que en los pacientes con EP demenciados se observa una reducción en la actividad colinérgica, lo que sugiere que existe un subgrupo de pacientes con EP demenciados y que estos pacientes, así como los pacientes con DSTA presentan un decremento en la actividad colinérgica (Dubois. 1979).

#### **2.1.4 Conclusiones**

Desafortunadamente los estudios patológicos y bioquímicos que se han realizado en pacientes con EP muy pocas veces incluyen observaciones comportamentales, por lo tanto se dificulta llegar a alguna conclusión en cuanto a las relaciones existentes entre aspectos físicos y cognoscitivos de la enfermedad.

Los estudios que han evaluado las alteraciones cognoscitivas no han realizado estudios patológicos ni un seguimiento a largo plazo, por lo que las únicas conclusiones que a la fecha se pueden hacer son:

1. Algunos pacientes demenciados presentan cambios cerebrales parecidos a los que presentan los pacientes con DSTA.
2. Los pacientes con demencia parecen constituir sólo un subtipo de demencia, pero la etiología de la demencia aún no es clara.

## **2.2. Funciones Viso-Espaciales**

Se ha reportado que los pacientes con EP presentan problemas en tareas de tipo viso-espacial. Sin embargo muchas de estas tareas requieren respuestas manuales motoras, por lo que las diferencias en ejecución pueden estar influenciada por un lentificación o dificultades para el planeamiento y coordinación de movimientos motores. Sin embargo un gran número de autores han reportado que los pacientes con EP presentan también déficits en tareas viso-espaciales en las cuales no se requiere de respuestas motoras.

### **2.2.1 WAIS-R**

Se ha demostrado que los pacientes con EP presentan dificultades en la ejecución de los subtest del WAIS-R que requieren respuestas motoras, incluyendo el diseño con bloques (Hietanen y Teravainen, 1986; Loranger y col., 1972; Mortimer y col., 1982; Pirozzolo y col., 1982; Reitan y Boll, 1971), ensamble de figuras (Goldenberg y col., 1986; Loranger y col., 1972; Reitan y Boll, 1971), figuras en secuencias lógicas (Asso, 1969; Mortimer y col., 1982; Pirozzolo y col., 1982), retención de dígitos (Asso, 1969; Mortimer y col., 1982, Pirozzolo y col., 1982). Botez y Barbeau (1975) encontraron que los pacientes con EP presentaban más errores que los sujetos normales en la prueba de diseño con cubos de Kohs.

### **2.2.2 Tareas que requieren respuestas motoras**

Se ha encontrado que los pacientes con EP presentan dificultades en tareas que evalúan diferentes funciones manuales.

Matthews y Haaland (1979) reportaron déficits en el aprendizaje de laberintos y en la prueba de Grooved Pegboard. Boller y col. (1984) encontraron que los pacientes con EP presentaban más errores en la prueba de Purdue Pegboard que un grupo de controles normales apareados por edad, sexo y educación. Stern y col. (1983) reportaron que los pacientes con EP cometían más errores que los controles (apareados por IQ), en una tarea que requería que el sujeto trazara una línea con el dedo. Se pudo observar que en la ejecución de esta prueba no influía únicamente la dificultad cualitativa, sino que los pacientes con EP realizaban diferentes tipos de errores de los del grupo control.

Goldenberg y col. (1986) encontraron que los pacientes con EP tienen dificultades para imitar una secuencia de movimientos en una prueba de apraxia. Esta dificultad no se correlaciona con la severidad de la incapacidad motora, pero sí lo hace con la ejecución en otras tareas viso-espaciales. Los pacientes con EP presentan más dificultades que los normales en la ejecución de la prueba visual-motora de Bender en la cual se requiere que se copie diseños geométricos simples (Talland, 1962).

### **2.2.3. Tareas sin requerimiento motor**

Se ha demostrado que los pacientes con EP presentan un déficit viso-espacial aún en tareas en donde se requiere de una respuesta manual y/o motora mínima. La ejecución de los pacientes con EP, fué significativamente peor que la de los controles apareados por edad en las pruebas de matrices progresivas del Raven, que es una prueba de razonamiento (Huber y col., 1986), en

la prueba de discriminación visual de formas de Benton (Boller y col., 1984; Mortimer y col., 1982) y la prueba de discriminación visual de Wepman y col. (1975).

#### 2.2.4. Orientación espacial

##### Orientación personal y extrapersonal

Se ha llegado a la conclusión de que los pacientes con EP tienen un déficit específico en orientación espacial, dificultades para manejar cambios espaciales y orientaciones espaciales. Bowen y col. (1976), Danta y Hilton (1975), Proctor y col. (1964), y Teuber y Proctor (1964) reportaron que los pacientes con EP tenían problemas para juzgar la orientación vertical tanto en forma visual como postural. Ransmayr y col. (1987) reportaron que la dificultad en el apareamiento de ángulos en orientación vertical es uno de los primeros síntomas de daño cognoscitivo en la EP. Bowen y col., (1976) realizaron una prueba que consistió en que los pacientes tocaran las partes de su cuerpo que se iban señalando en un diagrama. En general, los pacientes con síntomas predominantes de lado izquierdo y bilaterales cometían más errores que los pacientes con síntomas de lado derecho. Sin embargo, estos errores sólo sucedían cuando el cuerpo en el diagrama se veía de frente.

Después de varios estudios en este campo se concluyó que:

1. Los pacientes con EP con síntomas predominantes en el lado izquierdo pueden diferir comportamentalmente de aquéllos con síntomas predominantes en el lado derecho.
2. Que los pacientes pueden tener déficits específicos en cuanto

a mantener la orientación espacial, particularmente cuando se requiere que se haga un cambio en la orientación.

#### Memoria de orientación espacial

En tareas que involucran memoria de orientación espacial, Pirozzolo y col., (1982) encontraron que los pacientes con EP presentan significativamente más problemas que los sujetos normales. Mortimer y col. (1982) corroboraron lo anterior en un grupo grande de pacientes con EP. Lo interesante de estos estudios es que en la ejecución de este tipo de tareas calificaron mejor los pacientes con temblor severo que los pacientes con un temblor moderado.

#### Rotación mental

Otras investigaciones han considerado la rotación mental como medida de habilidad viso-espacial. Boller y col. (1984) reportaron que en los pacientes con síntomas unilaterales y que clasificaron dentro de un rango leve en la escala de Hoehn y Yard, tenían una ejecución peor que los pacientes con un rango moderado (síntomas bilaterales). Estos resultados podrían sugerir que los pacientes con sintomatología unilateral izquierda tienen más dificultades con las rotaciones mentales, Goldenberg y col. (1986), no encontraron diferencias significativas en la ejecución en estas pruebas entre pacientes con EP con síntomas predominantes de lado izquierdo y aquéllos que presentan síntomas predominantes de lado derecho.

### **2.2.5. Conclusiones**

Los resultados de estos estudios sugieren que los pacientes con EP tienen un déficit visco-espacial tanto en tareas que requieren respuestas motoras como las que no. Los déficits más claramente observados involucran tareas de orientación espacial y corporal pero no de rotación mental. Aún no está claro si existe un déficit específico en orientación espacial mediado por los ganglios basales o, como mencionan Brown y Marsden (1986) y otros autores (Taylor y col., 1987), se debe a un déficit para cambiar de estado "set" mental, que, tal vez refleja una disminución en la estimulación de los ganglios basales a la corteza frontal. Este interrogante no puede ser fácilmente aclarada ya que muchos de los estudios utilizan tareas que miden varias funciones y no describen cuidadosamente la población en términos de variables como severidad de la enfermedad y síntomas motores del lado predominante.

### **2.3. Funciones de Ejecución**

Según investigaciones se ha observado que existe íntima conexión de los ganglios basales a la parte inferior de los lóbulos frontales y además se ha observado el decremento de salidas dopaminérgicas a estas regiones en casos de pacientes con Parkinson (Brown y Marsden, 1986; Taylor y col., 1987). Estas investigaciones han sugerido que los déficits cognoscitivos en la EP no reflejan problemas en el funcionamiento de los ganglios basales sino una desconexión a los lóbulos frontales. Se ha



sugerido que las desconexiones fronto-talámicas explican la pérdida de espontaneidad e imaginación y la falta de iniciativa que presentan los pacientes con EP (Lees y Smith, 1983). En un cuestionario de funciones cotidianas los pacientes con EP fueron clasificados diferentes a los normales en conductas relacionadas a la iniciativa, conductas estereotipadas, indiferencia, desinterés, dependencia social y control intelectual (Pillon y col., 1986). La lentitud para dar respuestas y la tendencia a verbalizar pero no ejecutar movimientos correctos puede también dar evidencia de la participación de los lóbulos frontales en la EP (Taylor y col., 1987). Existen también otras evidencias empíricas que señalan deficiencias en funciones mediadas por los lóbulos frontales, como son las respuestas demoradas y cambios en el "set" mental.

### **2.3.1 Respuestas demoradas**

Evidencias experimentales con monos en los que se utilizaron tareas de respuestas demoradas (Teuber y Proctor, 1964) sugieren que las lesiones en los ganglios basales producen síntomas muy parecidos a los que se observan después de la ablación bifrontal cortical. La estimulación eléctrica del caudado también ocasiona alteraciones en la ejecución de respuestas demoradas en monos. Los pacientes con EP también han demostrado dificultad en este tipo de tareas (Bodis-Wollner y col., 1983), aunque esto puede presentarse en aquéllos pacientes con déficits cognoscitivos severos (Freeman y Oscar-Berman, 1986). En estas tareas de respuesta demorada se observó que aquéllos pacientes con EP que

habían padecido talamotomía tenían más dificultades en tareas de apareamiento visual que los sujetos normales (De Lancey Horn, 1987). Los déficits en estas clases de tareas están asociados con patología en las proyecciones principales de los núcleos dorsomediales del tálamo a los sistemas frontales dorsolaterales y orbitales.

### **2.3.2 Mantenimiento y cambio del set mental**

Existen varios estudios que apoyan la teoría de que los trastornos cognoscitivos en la EP se deben a la desconexión de las vías frontales. Utilizando la versión corta de la prueba Wisconsin (WCST) de Nelson, Taylor y col. (1987), Pillon y col., (1986), y Lees y Smith (1983) encontraron que los pacientes con EP adquirían pocas categorías y cometían más errores perseverativos en comparación con los sujetos normales. Bowel y col. (1975) observaron que tanto los pacientes con EP bajo tratamiento con Levodopa como los pacientes sin tratamiento cometían más errores totales en el WCST pero no encontraron diferencias en el número total de errores perseverativos. Flower y Robertson (1985) diseñaron la prueba "Odd-Man-Out" como una medida de mantenimiento del set mental que puede ser más sensible que el WCST. Esta prueba requiere que el sujeto indique cual del conjunto de letras o números es diferente de otros conjuntos basados en una o dos reglas posibles, los sujetos tienen que utilizar las dos reglas alternativas en ensayos sucesivos. Los pacientes con EP ejecutan solo ligeramente más deficiente que los controles normales lo que indica una buena habilidad para la

ejecución de esta tarea, sin embargo, sus patrones de errores fueron diferentes de los controles. Los pacientes con EP cometían más errores durante todos los ensayos mientras que los controles sólo cometían errores en los ensayos iniciales. Los pacientes cometían errores en ensayos que inicialmente habían realizado correctamente lo que indica fluctuaciones en la ejecución y una tendencia a regresar a las reglas precedentes.

### **2.3.3 Fluides Verbal**

Se ha observado que en pruebas de fluidez verbal los pacientes con EP producen un número mayor de palabras que los pacientes con daño en los lóbulos frontales (Miller, 1985). Se ha encontrado, además que los pacientes con EP tienen un rango normal de fluidez verbal en pruebas que requieren la generación de palabras que comienzan con una letra en particular (Lees y Smith, 1983; Matison y col., 1982; Weingartner y col., 1984). Sin embargo es obvio que está afectada la ejecución en tareas de fluidez que requieren de la generación de palabras dentro de una categoría semántica específica (Matison y col., 1982; Pillon y col., 1986; Askin y col., 1989; Fern y col., 1987).

### **2.3.4 Razonamiento abstracto**

Las ejecuciones en las pruebas descritas anteriormente, no parecen atribuibles a un déficit general en el razonamiento abstracto. Los pacientes con EP presentan ejecuciones normales en las pruebas de Categorías (Reitan y Boll, 1971) las cuales requieren de un razonamiento abstracto y formación de conceptos (Matthews y Haaland, 1979). Se reporta además una ejecución

normal en una prueba secuencial de formación de conceptos en la cual el sujeto puede aprender una regla para predecir la ocurrencia del siguiente estímulo.

### 2.3.5. Secuenciación motora

Bodis-Wollner y col. (1983), sugirieron que los movimientos anormales (Ejemplo: aquinesia) de los pacientes con EP son sintomáticos de un defecto motor en la planeación motriz. Es interesante examinar la ejecución de estos pacientes en tareas de movimientos planeados o secuenciados. En un estudio con pacientes de EP no demenciados y apareados por edad con un grupo control de sujetos normales en donde se requería trazar líneas horizontales o verticales en patrones vistos de frente (Stern y col., 1983), se observó que a diferencia de los sujetos controles los pacientes con EP no mejoraban su ejecución con la práctica ni incrementaban el número de errores con estímulos complejos. Los tipos de errores también fueron diferentes. Frith y col. (1986) estudiaron el seguimiento de trayectoria en pacientes con EP mediante una paradigma en donde aparecían estímulos predecibles movidos en dirección horizontal y estímulos impredecibles en dirección vertical, la tarea del paciente consistía en seguir solamente el estímulo impredecible. Los pacientes con EP al igual que los controles mostraron mejoría significativa entre sesiones, reflejando una habilidad para realizar movimientos automáticos. Sin embargo, los pacientes con EP no mostraron mejoría entre sesiones, reflejando una incapacidad para aprender el objetivo y usar la información para hacer el movimiento anticipatorio. Esto

fué interpretado como una incapacidad para iniciar el set mental, similar al déficit observado con los estudios del WCST. Rafal y col. (en prensa) usaron una tarea que consistía en tocar los dedos de las manos y que requería la programación y ejecución de movimientos secuenciales y encontraron que los pacientes con EP eran más lentos iniciando y ejecutando los movimientos con los dedos que los sujetos normales, aunque los pacientes con EP fueron igualmente capaces que los controles para usar información para dar respuestas simples.

#### 2.3.5.1 Movimientos motores simultáneos

Se han encontrado dificultades similares en tareas que requieren de dos movimientos motores simultáneos (Benecke y col., 1986; Talland y Schwab, 1964; Taylor y col., 1987). Estos déficits han sido interpretados como reflejo de daño en lóbulos frontales (Taylor y col., 1987). Taylor y col. (1987) sugieren que el área motora suplementaria de lóbulos frontales tiene una función especializada en el planeamiento de éstos movimientos.

#### 2.3.5.2. Apraxia

Un estudio realizado por Goldenberg y col. (1986) se enfocó en apraxia ideomotora y encontró que los pacientes con EP tuvieron una ejecución más deficiente que la de los sujetos normales, pero éstas diferencias fueron significativas únicamente para las secuencias de movimiento de toda la extremidad y el puntaje total de apraxia, pero no fué significativa la diferencia para los movimientos de los dedos, gestos simbólicos, prensión manual y digital en los pacientes con EP. También encontraron

cambios positivos entre número de movimientos y ejecución, ya que los pacientes presentan mayor dificultad cuando tienen que recordar más movimientos. Además encontraron que, los puntajes de las pruebas viso-espaciales se correlacionan con el puntaje total de apraxia, mientras variables como duración de la enfermedad, grado de sintomatología lateral, severidad del temblor o uso de anticolinérgicos no se correlacionan. Los autores sugieren que estos pueden ser signos de disfunción de lóbulos frontales.

#### 2.3.5.3. Movimientos complejos

Otros estudios se han enfocado en movimientos complejos y en orientación. Bowen y col. (1972, 1976) encontraron que las ejecuciones de movimientos complejos en pacientes con EP eran más deficientes que la de los controles normales apareados por edad, sexo y estatus socio-económico, en una tarea que consistía en "caminar una ruta". Los pacientes de este estudio no tenían problemas para seguir una ruta cuando caminaban hacia el norte. Sin embargo, no podían seguir el mapa cuando se requerían diferentes direcciones, esta dificultad en cambios de orientaciones espaciales puede ser a causa de un déficit en orientación espacial específica o una dificultad más general para cambiar de set mental. En otros estudios, para determinar si este tipo de error se debe a la dificultad en orientación espacial o en cambios del set, Brown y Marsden (1986) diseñaron una prueba que requiere cambios en orientación espacial, los pacientes con EP no demostraron déficits en este tipo de tareas. Concluyeron que los déficits menores se pueden atribuir a una incapacidad más

general para cambiar de set mental.

#### **2.3.6. Conclusiones**

Existen evidencias experimentales acerca de que los pacientes con EP presentan trastornos cognoscitivos que sugieren alteraciones conductuales. Estos déficits son específicamente dificultades en el mantenimiento del set mental y en la ejecución de secuencias planeadas. Sin embargo, no se ha demostrado claramente perseveraciones o dificultades en pruebas de razonamiento abstracto, lo cual es también muy común en pacientes con daño frontal. Se especuló que esto puede sugerir una disfunción de un área particular de corteza frontal, sin afectar otras áreas corticales. Estos síntomas sugieren, específicamente, daño similar a los observados en pacientes con lesiones de áreas orbito-frontales, pero no de circuitos que involucran corteza dorsolateral prefrontal. Aún es necesario investigar si existen alteraciones anatómicas, midiendo niveles dopaminérgicos posmortem en áreas prefrontales de pacientes con EP que muestran alteraciones conductuales.

#### **2.4. Memoria y Atención**

Varios autores han sugerido que los déficits de memoria en Parkinson ocurren cuando las tareas requieren alguna forma de control interno. Utilizando el paradigma de memoria de Baddeley (1986), se ha propuesto que los pacientes con EP tienen un déficit en la ejecución central. La ejecución central es la responsable de la colocación de recursos mentales y de la integración de información de diferentes fuentes, incluyendo el

esquema viso-espacial en donde se encuentra la información viso-espacial inicialmente registrada y manipulada, y el circuito articulatorio en donde la información verbal se mantiene mientras se procesa. La ejecución central debe cambiar entre estos diferentes almacenamientos de memoria e integrar información cuando sea apropiado.

#### **2.4.1. Funciones automáticas**

En tareas consideradas como automáticas, en las cuales no se requiere integración de varios almacenamientos, los pacientes con EP no presentan problemas. Weingartner y col. (1984) evaluaron pacientes con EP sin medicamento, con la escala de memoria de Weschler, y los compararon con controles normales, encontrando que los pacientes con EP tenían la misma capacidad que los sujetos controles para monitorear la frecuencia e identificar la modalidad (auditiva o visual), con la cual los items eran presentados.

#### **2.4.2. Memoria de reconocimiento**

Se han utilizado una gran variedad de paradigmas de reconocimiento con el fin de evaluar pacientes con EP en donde se utilizan palabras, objetos comunes, dibujos abstractos, caras desconocidas. Las tareas de reconocimiento inmediato utilizando tanto estímulos visuales como auditivos no requieren un cambio entre diferentes almacenamientos de memoria, ya que toda la información está en una de las partes del sistema. Lees y Smith (1983) estudiaron pacientes sin medicamento usando una tarea de reconocimiento de palabras y caras desconocidas y no encontraron



diferencias entre los pacientes con EP y los controles. De Lancey Horn (1971) estudiaron pacientes a los que se le había realizado calanotomía utilizando unaprueba de apareamiento visual involucrando caracteres chinos modificados. No encontré diferencias entre los pacientes con EP y los controles con respecto tanto a los errores como al tiempo de reacción. Flower y col. (1984) estudiaron pacientes con EP y controles apareados por edad, con un paradigma de selección forzada usando fotografías de objetos comunes, letras, números, histogramas en blanco y negro y pinturas con color abstracto. No encontraron diferencia entre la ejecución de los pacientes con EP y los sujetos controles, la ejecución no se correlacionó con la edad, duración de la enfermedad, ni severidad del daño motor. Sagar, Sullivan y col. (1988) no encontraron diferencias entre los pacientes con EP y los controles en una prueba de reconocimiento de palabras. Tweedy y col. (1982) encontraron que los pacientes con EP tienen mayor dificultad para reconocer palabras que los sujetos controles, y además requieren un mayor número de ensayos, ya sea utilizando claves o en forma espontánea, para poder reconocerlas, estos pacientes también presentaron dificultades para la evocación de estas palabras.

#### 2.4.4. Evocación

Las tareas en las que se implementa un retardo después del reconocimiento pueden requerir un cambio entre diferentes almacenamientos. Si el retardo es de corta duración, alguna información puede aún estar en uno de los almacenamientos de

memoria a corto-plazo, mientras otras partes de información han sido codificadas en los almacenamientos de más largo plazo, estos reconocimientos por lo tanto, requieren la integración de ambos almacenamientos. Cuando el periodo de retardo es suficientemente largo, toda la información se almacena a largo plazo y no es necesaria la integración. Se han reportado diferencias entre los pacientes con EP y los controles normales en tareas que requieren evocar. De Lancey Horn (1971) encontraron que los pacientes con EP tenían ejecuciones buenas al igual que los controles en tareas de avocación que involucraban caracteres chinos, pero la naturaleza de su ejecución era diferente a la de los controles. Los sujetos controles reconocían más rápidamente cuando un reactivo de la prueba estaba precedido por un retardo que cuando no era así. En los pacientes con EP no se observó esta diferencia.

Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que los pacientes con EP presentan déficits de memoria sólo cuando la tarea requiere integración entre almacenamientos de memoria. Tweedy y col. (1982) encontraron déficit cuando se presenta un intervalo antes del reconocimiento. En contraste, Flowers y Robertson (1985) y Flowers y col. (1984) no encontraron diferencias entre controles y pacientes con EP en tareas con un intervalo de 45 minutos, suficientemente largo para transferir toda la información al almacenamiento de largo plazo. Sullivan y Sagar (1988) encontraron que los pacientes con EP, que tenían problemas en reconocimiento inmediato, mejoraban su ejecución con un

intervalo sustentando así la idea de que la ejecución mejoraba una vez que toda la información había sido transferida a un sistema de almacenamiento.

#### 2.4.5 Aprendizaje y evocación

En las pruebas de aprendizaje y evocación inmediata, los pacientes con EP presentan trastornos específicos. Weingarther y col.(1984) y Tweedy y col.(1982) reportaron que los pacientes con EP presentaban problemas en evocación libre de palabras. Tweedy y col. (1982) también encontraron que estos pacientes, a diferencia de los sujetos controles o de los pacientes que habían sufrido traumatismo en el hemisferio derecho, se beneficiaban menos de la utilización de claves, sugiriendo un déficit en almacenamiento más que de recuperación. En el aprendizaje de pares asociados se ha encontrado que los pacientes con EP también presentan problemas (El-Awar y col., 1987; Hietanen y Teravainon, 1985; Huber y col., 1986; Pillon y col., 1986; Pirozzolo y col., 1982), algunas evidencias sin embargo sugieren que únicamente un subgrupo de pacientes con EP presentan problemas en el aprendizaje de pares asociados, este subgrupo tiene ejecuciones parecidas a la de los pacientes con DSTA (El-Awar y col., 1987). Se ha encontrado que la evocación de material visual también está afectada en los pacientes con EP comparado con sujetos controles normales (Hietanen y Teravainen, 1985; Pillon y col., 1986; Pirozzolo y col., 1982; Weingartner y col., 1984).

#### 2.4.6 Memoria Semántica

En las pruebas para medir evocación de memoria semántica a largo plazo, no se han encontrado alteraciones en pacientes con EP. Estos pacientes muestran un rango normal en el subtest de vocabulario del WATS-R (Matison y col., 1982; Pirozzolo y col., 1982), pero presentan problemas en el subtest de información (Pirozzolo y col., 1982). Se ha encontrado una ejecución dentro de un rango normal de los pacientes con EP en las pruebas de fluidez verbal que requieren la generación de palabras que comiencen con una letra en particular (Less y Smith, 1983; Matison y col., 1982; Weingartner y col., 1984), sin embargo se ha encontrado que tienen problemas en las pruebas de fluidez que requieren la generación de palabras por categorías semánticas (Matison y col., 1982; Pillon y col., 1986; Stern y col., 1987). En las pruebas de memoria de eventos públicos y personales, únicamente presentan problema los pacientes con EP demenciados, estas dificultades siguen un gradiente temporal en el cual la evocación de eventos de décadas más remotas fue evocada más fácilmente que los eventos de décadas más recientes. Este patrón es similar en los pacientes con DSTA, en el cual los eventos más recientes son más difíciles de evocar (Sagar, Cohen y col., 1988). En las tareas no verbales de reconocimiento de caras famosas, únicamente pacientes con un claro trastorno cognoscitivo calificaban más bajo que los sujetos controles (Freedman y col., 1984; Huber y col., 1986); estos pacientes no mostraron el gradiente temporal observado en la ejecución de estas tareas en pacientes con DSTA o con enfermedad de Huntington.

#### 2.4.7. Memoria de Rastreo.

Los procesos cognoscitivos de los pacientes con EP han sido estudiados con el paradigma de Rastreo de Memoria de Sternberg. Se ha observado que los pacientes con EP presentan un rastreo más lento a medida que se les va aumentando la información; se ha encontrado además que esta lentitud se hace más pronunciada con la edad (Wilson y col., 1980). Sin embargo Rafal y col., (1984), no encontraron lentificación en la ejecución per-item en pacientes con EP no demenciados y reportaron que el medicamento con L-Dopa incrementa la velocidad general de ejecución, pero no la velocidad del procesamiento de cada prueba. Estos hallazgos sustentan la idea de que la lentificación en el funcionamiento cognoscitivo, independientemente de la lentificación motora, en un subgrupo de pacientes viejos, posiblemente puede ser un primer síntoma de demencia (Bayles y Kaszniak, 1987).

#### 2.4.8 Atención

En contraste las pruebas que sólo evalúan atención con pocos o sin componentes de memoria ha arrojado una gran variedad de resultados. Algunos autores han encontrado que los pacientes con EP ejecutan normalmente la prueba de retención de dígitos del WAIS-R (Aliso, 1969, Hubert y col., 1986; Huber, Shuttleworth, Paulson y col., 1986), pero de acuerdo a otros autores los pacientes presentan dificultades en esta prueba (Pirozzolo y col., 1982; Teitan y Boll. 1971; Spicer y col., 1987).

#### **2.4.9. Conclusiones**

En general, los pacientes con EP ejecutan dentro de los límites normales en las pruebas que involucran procesos automáticos, reconocimiento inmediato, acceso a la memoria semántica a largo plazo y rastreo de memoria a corto plazo. Sin embargo, los pacientes con EP han demostrado dificultades en tareas que requieren reconocimiento tardío y evocación inmediata o tardía. Estos resultados apoyan la idea que los déficits de memoria en EP son aparentes únicamente cuando la tarea requiere de la integración de información de diferentes sistemas de almacenamiento de memoria y no cuando se requiere del almacenamiento y evocación de información per se.

#### **2.5. Lengüaja**

En el lenguaje los efectos documentados son: el decremento en la velocidad del habla y la pérdida de la amplitud de la voz. En su descripción acerca del habla, Muller concluye que no hay suficiente cantidad de energía aerodinámica en los pacientes con EP para producir habla debido a las deficiencias motoras. No se han demostrado diferencias entre los pacientes con EP y los controles en medidas lingüísticas que involucran procesamiento general y comprensión del lenguaje.

##### **2.5.1. Hemiparkinsonismo Derecho**

Los pacientes con síntomas motores predominantes en el lado derecho han demostrado consistentemente diferencias en tareas que requieren la generación de nombres (Bentin y col., 1981; Blonder y col., 1987; Spicer y col., 1987). Se han reportado también

déficits en confrontación de nombres (Bayles y Tomoeda, 1983; Blonder y col., 1987), repetición y cierre de frases (Spicer y col., 1987).

### **2.5.2. Pacientes con EP bilateral**

Matison y col. (1989) reportaron dificultades para nombrar objetos y dibujos en pacientes con EP crónica y estable los cuales no presentaban síntomas unilaterales. La ejecución de estos pacientes estuvo cerca de una desviación estandar bajo la media en la prueba de Boston (Kaplan y col., 1978). El hecho que estos pacientes fueron capaces de aprovechar claves semánticas y fonéticas sugiere que las dificultades para nombrar objetos y dibujos se debe más a problemas de evocación que a una pérdida en la habilidad lingüística. Por otra parte, Pillon y col., (1986) no encontraron déficits para renombrar objetos. Matison y col. (1982) reportaron que los pacientes con EP tenían problemas en las pruebas de repetición de frases; sin embargo, Pillon y col. (1986) encontraron dificultades para la generación de nombres cuando a los sujetos se les pedían nombres de una categoría semántica (animales), pero no cuando se les pedía dar palabras que comenzaran con una letra en particular (Matison y col., 1982). Estos estudios sugieren que los pacientes con EP presentan dificultades para recuperar la información semántica.

### **2.5.3. Talamotomía**

Los paciente que han sido sometidos a una talamotomía o palidectomía, especialmente de lado izquierdo, presentan déficits de lenguaje expresivo. Darley y col. (1975) reportaron que 28 de

123 pacientes presentaban estos déficits de lenguaje. Dentro de éstos déficits se incluyen reducción de exactitud en la producción del lenguaje y reducción de la fluidez verbal. Únicamente cerca de la mitad de éstos pacientes mostraron déficits en comprensión de lectura o comprensión auditiva, y solo 3 presentaron dificultades en denominación.

#### **2.5.4. Conclusiones**

En resumen los pacientes con EP presentan déficits significativos en los aspectos motores y del habla, también presentan alteraciones en la denominación y en la generación de palabras. Aquéllos que presentan neuropatía predominante de lado izquierdo tienen alteraciones más serias en expresión verbal que aquéllos con predominante neuropatía de lado derecho.

#### **2.6 Afecto**

Existe considerable literatura en cuanto a la asociación entre depresión y EP. En contraste, se encuentran muy pocos estudios relacionados con la percepción y la expresión de emociones en los pacientes con EP.

##### **2.6.1 Depresión**

Las estimaciones de depresión en la EP varía del 12% (Rondot y col., 1984) al 90% (Mindham, 1970). En una revisión de 14 estudios, Gotham y col. (1988) reportaron una media estimada de 46%. Las razones de este amplio rango, incluye diferencias demográficas de los pacientes (ej: pacientes hospitalizados y externos) y la presencia de muchos cambios físicos comunes en la



EP que aparecen como pruebas somáticas complementarias de las escalas de depresión como por ejemplo: problemas en la postura, lentificación motor, reducción de la expresión facial.

Las teorías acerca de la relación entre depresión y EP generalmente tienen dos puntos de discusión. El primer aspecto teórico es que la depresión refleja cambios bioquímicos y neuroanatómicos que son intrínsecos a la EP, la segunda teoría es que la depresión es una reacción a la enfermedad. Las evidencias acerca de la primer teoría surgieron cuando se encontró que existían más pacientes que presentaban altos niveles de depresión que otros con enfermedades incapacitantes crónicas, así como paraplejía (Horn, 1974), hemiplejía (Robins, 1976), condiciones médicas y quirúrgicas (Warburton, 1967), y artritis (Gotham y col., 1988). Estas hipótesis son aún muy cuestionables, debido a la falta de correlación entre la severidad de la depresión y la duración del daño motor (Gotham y col., 1988; Huber y col., 1989; Mayeux, Stern y col., 1984) o el nivel de incapacidad funcional (Horn, 1974; Mayeux, Stern y col., 1984; Warburton, 1967).

Aún más la mayoría de los estudios publicados en esta área no han encontrado efectos significativos de la terapia con L-Dopa en los síntomas depresivos (Lesser y col., 1979; Marsh y Markham, 1973; Williams y col., 1984). Finalmente, se ha encontrado que los antidepresivos mejoran el estado de ánimo en pacientes con EP sin mejorar la sintomatología motora (Bowen y col., 1972; Marsh y Markham, 1973; Mayeux, Williams y col., 1984). Se ha reportado

que el inhibidor monoamina oxidasa-B deprenil alivia la depresión en algunos pacientes con EP (Portin y Rinne, 1983), sin embargo este efecto no se puede atribuir completamente a un incremento en la dopamina, sino a la metabolización del deprenil en amfetamina y metanfetamina (Karoum y col., 1982).

Una tercera teoría, establece que existe un subgrupo de pacientes con EP que presentan un decremento en los niveles de serotonina así como de dopamina y, que esta deficiencia de serotonina es la que conlleva a los estados depresivos (Mayeux, Stern y col., 1984; Sano y col., 1989). Esto ha sido reforzado por el descubrimiento de bajas concentraciones de ácido 5-hidroxiindoleacético en el fluido cerebro espinal de pacientes con EP diagnosticados como depresivos (Sano y col., 1989). Santamaría y col. (1986) también sugirieron que en comparación con otro grupo de pacientes con EP más jóvenes, estos pacientes están menos afectados funcionalmente, y tienen antecedentes familiares de Parkinson.

#### **2.6.2. Procesamiento afectivo**

Las primeras descripciones del procesamiento afectivo en pacientes con EP sugieren que premórbidamente estos pacientes presentan un rango limitado de expresión emocional y una tendencia al autocontrol (Todes y Lees, 1985).

##### **2.6.2.1. Afecto vocal**

Se han llevado a cabo muy pocos estudios empíricos sobre la expresión y percepción del afecto facial en los pacientes con EP.

Borod y col. (1989) encontraron que si a los pacientes se les pedía que entonaran una frase neutral con una emoción particular, respondían con exactitud e intensidad equivalente a los controles normales, y mostraban mayor exactitud e intensidad que los pacientes con lesiones de hemisferio derecho o pacientes con esquizofrenia. Esto fué demostrado tanto para las emociones positivas como para las negativas. Los autores sugieren que la disminución de las reacciones afectivas de los pacientes con parkinson no puede ser considerada solamente un rasgo de depresión (Alpert y col., 1988).

#### 2.6.2.2. Afecto facial

La cara de máscara es un síntoma clásico de la EP, por lo tanto, la expresión facial de las emociones puede ser un área fructífera de estudiar. Borod y col. (1989) reportaron que la exactitud de las expresiones de los pacientes con EP era equivalente a la de los controles normales pero, como se puede esperar, la intensidad de sus expresiones faciales estaba significativamente reducida con relación a los controles normales. Brozgold (1988) utilizó una escala cuantitativa para juzgar las expresiones faciales y encontró que los pacientes con EP eran más expresivos en una condición de pose que en una condición espontánea, mientras las dos condiciones eran equivalentes para los controles normales. Esto sugiere que la constricción de la emoción facial no se debe a una incapacidad para crear expresiones faciales sino a una reducción en la intensidad de la expresión emocional. Esta constricción puede

reflejar daño subcortical o puede indicar un fracaso general para responder espontáneamente, reflejando así daño cortical.

#### 2.6.3. Conclusiones

Aunque la etiología de la depresión aún no se comprende es necesario evaluar si existe depresión en los pacientes con EP, ya que la alta prevalencia de depresión puede ser un factor del daño cognoscitivo observado. En los pacientes con EP algunas veces se observa un decremento en la expresión facial, mientras que la evidencia para la expresión emocional vocal y en percepción de caras y emociones vocales permanece sin cambio, lo cual sugiere una disfunción de lóbulo frontal en la EP. Es de gran importancia examinar si los pacientes con EP presentan déficits en las expresión de emociones pero no en la percepción de emociones como se ha mencionado en las diversas teorías (Ross, 1985) que sugieren que la percepción de las emociones está localizada en las estructuras derecho-posteriores y la expresión de emociones en las estructuras derecho-antteriores (Ross, 1985).

#### 2.7. HEMIPARKINSONISMO

El Hemiparkinsonismo se refiere a la condición en la cual los síntomas motores de la EP aparecen unicamente en las extremidades o predominantemente en un lado del cuerpo. Esta condición se ha estudiado tanto desde el punto de vista fisiológico como neuropsicológico.

##### 2.7.1 Fisiología

Aunque no se ha aceptado universalmente que los síntomas motores unilaterales indiquen deterioro unilateral de los

ganglios basales, existen evidencias fisiológicas que sustentan esto. Gilbert (1976) reportó depigmentación y pérdida de neuronas en la sustancia nigra y el locus coeruleus, así como degeneración granulovascular en el lado del cerebro contralateral al lado del cuerpo que presenta los síntomas más severos, sugiriendo que una deficiencia unilateral de dopamina en los ganglios basales puede producir deterioro unilateral del tracto piramidal. Chouza y col. (1984) encontraron atrofia unilateral, contralateral al lado clínicamente afectado, en 6 de 8 pacientes, con síntomas bilaterales y asimétricos, la atrofia también fué predominante contralateral al lado del cuerpo más severamente afectado. Direnfeld y col. (1984) encontraron que pacientes con síntomas predominante de lado izquierdo presentan más daño neuropsicológico, además de altos niveles de ácido homovanílico en el fluido cerebroespinal que aquéllos pacientes con síntomas de lado derecho, indicando mayor actividad dopaminérgica. Los pacientes con EP con síntoma de lado izquierdo también presentan altos niveles de acetilcolina esterasa (los síntomas colinérgicos y dopaminérgicos son mutuamente antagónicos en el estriado) esto sugiere una asimetría funcional del sistema dopaminérgico.

#### **2.7.2. Síntomas motores**

Se han reportado además síntomas motores unilaterales. Perret y col. (1969) reportaron que la mayor mejoría se observa en la mano contralateral después de la cirugía talámica unilateral y que estos efectos están más relacionados con operaciones de lado izquierdo que con operaciones de lado

derecho. Bowen y col. (1972) reportaron diferencias significativas funcionales entre los pacientes con EP con síntomas predominantes de lado derecho y aquéllos con síntomas predominantes de lado izquierdo. Los pacientes con sintomatología derecha presentaban una depresión de funciones motoras bimanuales y déficits bilaterales visomotores en tareas visuales y aquéllos pacientes con síntomas de lado izquierdo presentaban únicamente una depresión contralateral en funciones motoras y un déficit contralateral visomotor; por lo tanto, se sugiere que los pacientes tienen una función cerebral asimétrica producida por una subyacente depresión asimétrica de dopamina subcortical.

#### **2.7.3. Síntomas sensoriales**

Hasta la fecha no se ha reportado que las lesiones unilaterales causen déficits sensoriales lateralizados. Procter y col. (1963) observaron que no existen efectos notables en movimientos pasivos o en puntos localizados después de una talamotomía unilateral.

#### **2.7.4. Estudios neuropsicológicos**

Los estudios neuropsicológicos llevados a cabo con pacientes con EP con síntomas exclusivos o predominantemente unilaterales, y con pacientes sometidos a cirugía unilateral, han reportado que los pacientes con síntomas predominantes de lado izquierdo presentan mayor dificultad en tareas viso-espaciales, contrario a los pacientes con síntomas predominantes de lado derecho ya que estos presentan mayor dificultad en tareas con material lingüístico o con procesos mediados verbalmente. Estos resultados

son similares a los reportados en los estudios con pacientes con una patología cortical unilateral.

#### 2.7.4.1 Funciones viso-espaciales

Estudios en los cuales se evalúan funciones viso-espaciales en pacientes hemiparkinsonianos han reportado déficits en estas funciones en pacientes con síntomas de lado izquierdo pero no en pacientes con síntomas predominantes de lado derecho. En una evaluación de orientación espacial, Proctor y col. (1963) y Teuber y Mishkin (1964) encontraron que los pacientes con sintomatología izquierda realizan una sobrerreacción contralateral a la inclinación del cuerpo en tareas de Aubert, las cuales requieren juzgar la orientación de una línea luminosa en la oscuridad bajo varias condiciones de la inclinación del cuerpo. aquéllos pacientes con sintomatología derecha no realizan ninguna sobrerreacción en ninguna inclinación del cuerpo. Bowen y col. (1976) y Bowen y Yahr (1976) reportaron que los pacientes con sintomatología predominantemente izquierda o con sintomatología bilateral cometían más errores que los controles en pruebas de orientación que requieren aparear partes del cuerpo con figuras numeradas. Igualmente pacientes con sintomatología de lado izquierdo o síntomas bilaterales presentan más errores que aquéllos con síntomas de lado derecho en tareas que consisten en caminar una ruta (Bowen y col., 1976). Los pacientes con síntomas de lado izquierdo parecen tener un déficit específico con material viso-espacial. Bentin y col. (1981) encontraron que los pacientes con síntomas predominantes de lado izquierdo

presentan déficits en diseño con bloques en el WAIS-R y en la subprueba de ensamble de objetos en la prueba de reconocimiento facial de Benton (Benton y col. 1983). Blonder y col. (1987) encontraron que los pacientes con síntomas predominantes del lado izquierdo presentan más dificultades espaciales (WAIS-R en los diseños con bloques) y en tareas de memoria de figuras (Reproducción visual en la escala de memoria Wechsler). Se ha reportado negligencia visual en los pacientes con síntomas de lado izquierdo o bilaterales, pero no en pacientes con sintomatología derecha (Starkstein y col., 1987; Villardita y col., 1983). Chouza y col. (1984) demostraron que aún los pacientes con síntomas predominantes de lado izquierdo en los primeros estados de la enfermedad presentan déficits en memoria viso-espacial. Dierenfeld y col. (1984) reportó que los pacientes con EP con síntomas predominantes de lado izquierdo ejecutan más pobremente que los controles tanto en tareas de memoria como visoespaciales. Spiecer y col. (1987), sin embargo, no reportaron diferencias entre pacientes con síntomas predominantes de lado derecho vs pacientes con síntomas predominantes de lado izquierdo en tareas que se consideran pueden afectarse a causa de daño en el hemisferio derecho. Sin embargo, los pacientes incluidos en el estudio requirieron obtener un puntaje en el WAIS-R verbal que no excediera más de 15 puntos de su puntaje en el WAIS-R ejecución, de esta manera se excluían todos los pacientes con algún déficit visoperceptuales.

Se ha encontrado que los pacientes sometidos a cirugía



subcortical unilateral presentan déficits cognoscitivos similares a los observados en los pacientes con síntomas unilaterales. McFie (1960) describió un grupo de pacientes con EP sometidos a cirugía estereotáxica de lado izquierdo y sugirió que estos pacientes presentaban inmediatamente después de la cirugía puntajes bajos en el WAIS-R de ejecución; estos efectos desaparecieron 4 semanas después de la cirugía. Igualmente, Meier y Story (1967) reportaron que pacientes sometidos a cirugía de lado izquierdo tienen dificultades postoperatorias en las tareas de Porteus Maze. Perret y col. (1969) sugirieron que la cirugía estereotáxica unilateral de lado derecho puede estar asociada con un promedio bajo en el puntaje de las subpruebas de ejecución del WAIS-R y una prueba de memoria de figuras, pero estos efectos son transitorios. Riklan y Levita (1964) administraron el Rorschach, Wechsler-Belleveu, Bender-Gestalt, y la prueba del dibujo de la figura humana a pacientes con EP que habían sido sometidos a una palidectomía unilateral y/o talamotomía, encontrando pocas diferencias comportamentales significativas entre los pacientes con cirugía de lado izquierdo y aquéllos con cirugía de lado derecho aún 16 días o nueve meses después de la cirugía.

#### 2.7.4.2 Funciones Lingüísticas

Se ha reportado que los pacientes con síntomas predominates de lado derecho presentan déficits en tareas verbales, y en los subtest verbales del WAIS-R (Starkstein y col., 1987), en aprendizaje de pares asociados (Perret y col., 1969), en las subpruebas de memoria lógica en la escala de memoria Wechsler

(Blonder y col., 1987), fluidez verbal, retención de dígitos (Bentin y col., 1981; Blonder y col., 1987; Spicer y col., 1987), nominación (Blonder y col., 1987; Spicer y col., 1987), repetición de frases, al completar frases para material ideacional (Blonder y col., 1987); y aprendizaje de series de dígitos (Spicer y col., 1987). Darley y col., (1986) encontraron que tanto los pacientes con talamotomía izquierda como los pacientes con talamotomía derecha presentan déficits en el lenguaje, especialmente dificultades en el lenguaje expresivo, en tareas que requerían completar frases, además de una reducida fluidez verbal. McFie (1960) encontró que los pacientes con cirugía de lado derecho tenían un bajo puntaje en el WAIS-R verbal durante las cuatro semanas después de la cirugía. Chouza y col. (1984) reportaron presencia de apraxia y bajos niveles de inteligencia en pacientes con síntomas de lado derecho más que en pacientes con síntomas de lado izquierdo.

#### **2.7.5. Conclusiones**

En general la literatura del hemiparkinsonismo sugiere que generalmente los síntomas unilaterales están asociados con cambios conductuales similares a los observados en casos de daño cortical unilateral: los pacientes con lesiones del lado izquierdo presentan dificultades con tareas lingüísticas, y los pacientes con lesiones de lado derecho presentan dificultades con tareas visoespaciales. En general, los pacientes con presumible daño de lado derecho parecen tener déficits globales mientras que aquéllos con daño de lado izquierdo tienen dificultades más

circunscritas. Hallazgos similares han reportado daño del gyrus derecho vs. gyrus precentral izquierdo de la corteza cerebral (Semmes, 1963); Se ha sugerido que los síntomas motores unilaterales en la EP no necesariamente reflejan lesiones unilaterales de los ganglios basales; sino que puede reflejar daño unilateral en la vía de conexión de los ganglios basales a la corteza cerebral.

### 2.9. CONCLUSIONES GENERALES

Mientras el área de la neuropatología y los síntomas motores de los pacientes con EP se conoce bien, la secuela cognoscitiva es menos fácil de entender. La literatura concerniente a la neuropsicología de la EP sugiere que mientras ciertos cambios cognoscitivos son frecuentemente observados en pacientes con EP, otros cambios cognoscitivos son únicamente observados en subgrupos particulares de pacientes con EP. La relación entre los factores causales de la enfermedad, así como la neuropatología, variables subjetivas y la presencia de estos subtipos requieren más investigación.

Los síntomas neuropsicológicos más comúnmente reportados en un gran número de pacientes son déficits en orientación espacial, dificultad en el cambio de un set mental, déficits en memoria, reducida fluidez verbal, dificultades en la iniciación de alguna tarea, reducida expresión facial. Los déficits en la orientación espacial se pueden observar con las pruebas de orientación personal, así como en pruebas que consisten en caminar una ruta. Los déficits de memoria pueden ser evaluados con diferentes

tareas de memoria; como por ejemplo aquéllos que requieren la imposición de un retardo entre la presentación de un estímulo y la evocación, ya que estos tipos de tareas son de gran dificultad para los pacientes con EP, al contrario de las tareas de memoria inmediata las cuales los pacientes las pueden ejecutar en un rango normal. Los problemas de memoria se observan tanto en memoria verbal como en memoria visual. Los pacientes con EP también presentan un lentificación en las repuestas en pruebas de rastreo de memoria, fluidez verbal y cambio de un set mental. Se sugiere que las dificultades para cambiar el set mental, las dificultades en las respuestas demoradas y la reducida fluidez, son parte de un síndrome simple que refleja falta de conexiones a la corteza cerebral. Finalmente, mientras la falta de expresión facial es un síntoma característico de la EP, existen algunas evidencias que sugieren que son parte de una gran dificultad con el procesamiento emocional.

Además de estos síntomas comúnmente reportados, se han observado otros déficits en subgrupos particulares de pacientes con EP. Existe evidencia de un subgrupo de pacientes con EP con demencia y se sugiere que este tipo de pacientes tienen una DSTA concomitante. Existen además otras evidencias que sugieren que existe un subgrupo de pacientes que presentan depresión pero ésta no es sólo una respuesta a la enfermedad. Finalmente hay evidencias que los síntomas motores de los pacientes son más predominantes en el lado derecho del cuerpo que en el lado izquierdo, presumiblemente reflejando mayor patología cerebral de

lado izquierdo y teniendo preponderancia además los déficits del lenguaje. Los pacientes con síntomas motores predominantes de lado izquierdo, en contraste, presentan mayor dificultad en tareas visoespaciales. Estos resultados son más evidentes en los pacientes con síntomas motores exclusivamente unilaterales o en pacientes sometidos a una talamotomía unilateral.

Los estudios revisados indican claramente la necesidad de llevar a cabo una evaluación neuropsicológica en los pacientes con EP para determinar los síntomas particulares.

### 3. HALLAZGOS ELECTROFISIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

#### 3.1 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 cognoscitivos 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 periodo de milisegundos, nos revelan la secuencia y el tiempo de ocurrencia de los eventos neuronales durante su activación en tareas cognoscitivas específicas (Ostrosky-Solis y col., 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 o 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 col. (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 éste, es conducido por la vía neurosensorial con la misma velocidad y presenta un retardo constante en cada una de las sinápsis que componen dicha vía (ver Fig. 3).

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 col., 1987).

POTENCIALES EVOCADOS

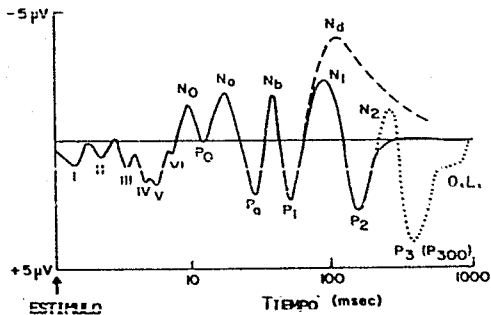


Fig 3. Onda idealizada de un potencial evocado relacionado a eventos auditivos. Se puede observar los componentes de latencia corta (I-VI), los componentes de latencia media (NO-P1) y los componentes de latencia tardía (N1-OL) en el que se puede observar la onda P300 y otros componentes endógenos relacionados con diferentes modos de procesamiento (Tomaño 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) o 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 Millard, 1982). Otra onda con latencia entre los 200-600 mseg, denominada N400 ocurre cuando el sujeto procesa palabras semánticamente incongruentes dentro de una oración.

### 3.2 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 o 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) o palabras (Friedman y col., 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, están 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 deflexión positiva con una latencia entre los 200 y 500 mseg y un voltaje entre los 8-20  $\mu$ V y por último una onda lenta (O.L.) que se observa entre los 400 y 700 mseg (Hillyard y Kutas, 1983).

### **3.3 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).

#### **3.3.1 P300 y Probabilidad del Estímulo**

El P300 está asociado con actividades cognoscitivas 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" o 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 o las auditivas se observa un P300 con mayor amplitud en zonas centro-parietales; no obstante, el P300 visual presenta una latencia mayor (Perrault 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 evocará un P300 con una amplitud pequeña en lugar de un P300 de gran amplitud evocado por la presentación de estímulos infrecuentes (Pfefferbaum y col., 1984). Según Courchesne y col. (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.

### 3.3.2 P300 y Expectancia

El concepto de expectación no ha sido definido muy claramente. Donchin y col. (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 propuso 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).

### 3.3.3 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 col., 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 col., 1980 citado en Hillyard y Kutas, 1983) también, Donchin y col. (1977) sugirieron que el P300 está relacionado con un proceso de postdecisión que involucra el mantenimiento de una huella de memoria.

Chapman y col. (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 fué interpretado como un signo de la memoria de corto plazo (Hillyard y Kutas, 1983).

Friedman y col. (1981) también encontraron que los PREs en tareas que requieren la activación de la memoria de igualación de estímulos numéricos 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 infrecuentes. 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 ésto, Polich, Howard y Starr (1983) estudiaron a 96 sujetos normales entre los 5 y los 87 años a los cuales les aplicaron la subprueba de dígitos de la Escala de Inteligencia de Weschler, obteniendo además los PREs auditivos. Los resultados mostraron una correlación con tendencia 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 (Edad promedio = 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 reactivos, 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 déficits de memoria a corto plazo ocurren 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 col., 1980; Okada y col., 1983).

#### 3.3.4 P300, Detección de la Señal y Decisión 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 pueden 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 col., 1980). Cuando los sujetos reportan una concordancia de sus juicios con la detección de la señal, la amplitud del P300 se incrementa y decrecienta su latencia como una función de la detección del estímulo (Parasurama y col., 1982). Amplitudes pequeñas se asocian con reportes erróneos de la presencia de una señal (falsa alarma) o reportes correctos de una

señal ausente. Con respecto a ésto, Sutton y col. (1965) propusieron, basándose en la teoría de la información, que la amplitud del P300 está determinada por la cantidad de incertidumbre. La cantidad de información de un estímulo está inversamente relacionado con la probabilidad de presentación, 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.

### 3.3.5. P300 y Reflejo de Orientación

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 col., 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 decrementa considerablemente cuando se aumenta la probabilidad de estímulo prueba; se ha observado que si se presenta de manera intermitente 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).

### 3.3.6 P300 y Procesos de Evaluación de Estímulos

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 decisión (Hillyard y Picton, 1987).

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

### **3.3.7 P300 y Significado del Estímulo**

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 predicaban 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 subsiguiente el sujeto confirma o deniega 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 col. (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 e 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.

### 3.3.8 El P300 como un Cronómetro Mental

La latencia de los PRE varía de acuerdo con los procesos perceptuales y cognoscitivos involucrados. Los cambios en las 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 sí se presenta una correlación alta. En relación a esto Kutas y col. (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 en 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.

### 3.4 TIPOS DE P300

Después de que se han reportado muchos experimentos con diferentes tipos de estímulos, en una gran variedad de situaciones experimentales, que involucran diversos aspectos cognoscitivos 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, 1987).

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 col. (1975) y por Pritchard (1981).



1. Cuando se presenta un estímulo de baja probabilidad, el cual no es atendido y el sujeto está realizando otra actividad como el leer e ignora el estímulo (Tueting, 1976), o 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 relacionada 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 a la encontrada 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, asemejarse 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.

### 3.5 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 col. (1977) postularon que los PRE están generados por una fuente cortical difusa.

Roth y col. (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 col. (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 col. (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 col. (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 col. (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 registró simultáneamente en el cuero cabelludo y en sitios subcorticales y por medio de respuestas 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.

### 3.6 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 col., 1979) y en sujetos autistas (Polich y col., 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 col. (1984) encontraron latencia de 347 mseg en adultos normales sin embargo, en una población muy parecida Goodin y col. (1978) reportan latencias entre los 400-420 mseg; mientras que Hendrickson y col. (1979) encuentran 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 col. (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

envejecimiento. Pfefferbaum y col. (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 auditivos y reportaron un recorrimiento de la latencia de 1-1.5 mseg/año. Gordon y col. (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 col., 1978; Picton y col., 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 diferencias no sólo son de aspectos endócrinos (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 col., 1978; Brown y col., 1983) pero otros reportes indican que la amplitud se mantiene estable (Ford y col., 1982; Pfefferbaum y col., 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 col. (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 vértex 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 vértex.

La relación entre latencia tardía y demencia ha sido ampliamente estudiada. Goodin y col. (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 col. (1984) encontraron que pacientes con evidencia clínica de deterioro cognoscitivo 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 cognoscitivos encontró que la latencia se correlaciona con el estado cognoscitivo del paciente; Polich y

col. (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 cognoscitivo. 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 col. (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 P300s 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 col. (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 col. (1986) describieron que conforme el grupo con Alzheimer presentaba deterioro cognoscitivo 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 cognoscitivo 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 cuestionario breve del estado mental "Mini-Mental State" (MMS) 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 col. (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. Pfeffertaum y col (1979) también describieron latencias significativamente más grandes en pacientes con alcoholismo comparados con sujetos controles.

Wright y col. (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 cerebrales registradas en tareas tanto visuales como auditivas, la latencia del P300 evocado por un estímulo visual estaba incrementada no así en tareas auditivas.

Rodin y col. (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 cognoscitivo ha sido utilizado para evaluar los efectos con diversas sustancias. Loring y Neador (1989) administraron dos antihistamínicos a sujetos jóvenes y observaron que la terfenadina produce menos lentificación en el P300 que la clorfeniramina, éste es uno de los muchos experimentos que utilizan el P300 como un índice de cambio cognoscitivo por alguna sustancia. Callaway y col. (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 col., 1985). Por ejemplo Canter y col. (1982) encontraron que la amplitud del P300 está lateralizado hacia el hemisferio derecho en pacientes con Alzheimer. A pesar de que Pfefferferbaum (1982) reportó que la latencia del P300 no estaba suficientemente retardada en muchos 2016Hca 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 arteriosclerótica ni tampoco al ser comparados con pacientes con deterioro neurológico (Gordon y col., 1986)

Otros estudios han intentado cuantificar la relación entre las alteraciones neuropsicológicas y cambios en la latencia del P300.

Lai y col. (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 MMS concluyendo que a mayor latencia menor puntaje del MMS; pero esto no fue encontrado en otras poblaciones. Pfefferbaum y col. (1984) que estudiaron a dos grupos de pacientes deprimidos y esquizofrénicos que fueron evaluados con el MMS y sus puntajes se correlacionaron con la latencia del P300 pero no hubo diferencias 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 cognoscitivo no siempre está asociado con una latencia del P300 tardía.

Hansch y col. (1982) llevaron a cabo correlaciones en pacientes con E.P. entre la latencia de P300 y diversas variables, encontrando correlaciones significativas 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 (SDMT). 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 col. (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 relación con la Prueba Trials B (que consiste en conectar números y letras consecutivamente tan rápido como sea posible) y con una una prueba de fluidez verbal.

### 3.7 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.

Haribeuin-Braun y col. (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 col. 1987 no encontraron cambios en el N100 ni en el P300 y no hubo correlación entre la dosis de medicamento y la amplitud; no acordando 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 col. (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 aumentada 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 decrecidas en ambos grupos con psicopatología; 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 col. (1984) en pacientes con depresión encontraron que la amplitud del P300 estaba reducida.

Con respecto a los otros componentes Pfefferbaum y col. (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 esquizofrénicos sólo 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 de índices más objetivos con el fin de detectar la presencia de alguna patología cerebral se dirigen hacia las evaluaciones electrofisiológicas; las valoraciones clínicas, neuropsicológica o neurológica, se verían reforzadas y apoyadas con la utilización de estos índices para realizar diagnósticos mucho más acertados.

### 3.8 CONCLUSIONES GENERALES DEL P300

Con la revisión anterior, se evidencia la discrepancia entre los diferentes aspectos cognoscitivos 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.

#### 4. DESARROLLO DE LA INVESTIGACION

##### 4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La población que ha sido sometida al procedimiento de trasplante cerebral para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es heterogénea no sólo en su sintomatología preoperatoria, sino también en relación a los resultados postoperatorios. Existe una respuesta diferencial al procedimiento. Considero que el análisis detallado y objetivo de los síntomas motores y cognoscitivos de los pacientes ayudará a identificar las variables neuropsicológicas y electrofisiológicas asociadas con una buena respuesta a la cirugía, así como a determinar cuáles son los patrones clínicos que distinguen a los individuos que se pueden beneficiar con estos tipos de trasplantes, además de ayudar a comprender la patofisiología y neuroquímica de la EP.

El objetivo del presente estudio fué comparar los efectos neuropsicológicos y electrofisiológicos del trasplante intracerebral de tres tipos de tejidos, llevado a cabo en pacientes con EP que fueron sometidos a la misma técnica quirúrgica.

##### 4.2 METODO

**SUJETOS:** Se compararon 3 grupos de pacientes con EP con las siguientes características. El primer grupo estuvo integrado por 11 pacientes que recibieron un autotrasplante de médula suprarrenal (AA), el segundo grupo por 4 pacientes que recibieron tejido fetal de sustancia nigra (SN), y el tercer grupo por 3

pacientes que recibieron trasplante de médula suprarrenal fetal (AF). La tabla 4 describe las características de los 3 grupos. Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento con L-dopa sola o en combinación con otras drogas antiparkinsonianas en el Hospital de Especialidades de la Raza.

Con el fin de observar la evolución de los pacientes con trasplante fetal se evaluaron a los 3 años de la cirugía, dos pacientes que fueron sometidos a trasplante adrenal fetal y 2 a trasplante de sustancia nigra fetal.



**Tabla 4. S U J E T O S**

	<b>AUTOADRENAL</b> (N=11)	<b>SUSTANCIA NIGRA FETAL</b> (N=4)	<b>ADRENAL FETAL</b> (N=3)
<b>EDAD (años)</b>	47.4 (34-60)	48.5 (45-52)	48.3 (35-56)
<b>SEXO</b>	7 HOMBRES 4 MUJERES	4 HOMBRES	2 HOMBRES 1 MUJER
<b>ESCOLARIDAD (años)</b>	9.8 (1-17)	9.5 (6-17)	11.6 (6-12)
<b>EVOLUCION (Años)</b>	9.5 (3-16)	11.7 (9-16)	8.3 (5-12)
<b>DURACION TRATA- MIENTO L-DOPA (Años)</b>	7.2 (0-13)	9.5 (6-14)	6.0 (0-11)

#### **MATERIAL**

**A) NEUROPSICOLOGICO.** Se utilizó una batería de pruebas neuropsicológicas que incluyó el Esquema de Diagnóstico Neuropsicológico (Ardila, Ostrosky, Canseco, 1981; Ardila, Ostrosky, 1990) instrumento derivado de los procedimientos diagnósticos desarrollados por Luria (1977), el cual ha sido estandarizado en una población mexicana (Ostrosky y col., 1985; Ostrosky y col., 1986) y discrimina entre población normal y con daño cerebral (Ostrosky, Ardila, 1988). La tabla 5 resume el esquema.

Para obtener información adicional acerca de las funciones cognitivas y conductuales que se han reportado afectadas en la E.P. (como atención, memoria, fluidez verbal y depresión) se administraron los siguientes instrumentos psicológicos utilizados con frecuencia en la práctica clínica (Lezak, 1983): La Escala de Memoria de Wechsler (Wechsler y Stone, 1945); (se aplicó la forma I en la evaluación preoperatoria y la forma II en la evaluación postoperatoria); La prueba de fluidez verbal de diferentes categorías de palabras (Goodglass y Kaplan, 1972); La prueba de Token versión reducida (De Renzi, Faglioni, 1978). El inventario de Depresión de Beck versión corta (Beck AT., Beck RW., 1972) y la prueba de percepción visual MVPT (Colarusso y Hammill, 1973).

## TABLA 5 ESQUEMA NEUROPSICOLOGICO

**I. Funciones Motoras:** Incluye tareas que requieren de la coordinación, reproducción y repetición de movimientos gruesos y finos con la mano, el brazo y la boca. Organización de secuencias motoras y regulación conductual en tareas que requieren de alternancia espacial.

**II. Conocimiento Somatosensorial:** Incluye la discriminación de estímulos táctiles, reconocimiento de formas, reproducción de posiciones de la mano, memoria táctil.

**III. Conocimiento Visoperceptual y Visoespacial:** Explora el reconocimiento de dibujos simples y complejos, discriminación figura-fondo, cierre visual, análisis y síntesis visual, reproducción de dibujos y de diseños, ensamble de figuras, diseño con cubos.

**IV. Conocimiento Auditivo y Lenguaje:** Evalúa la detección y la discriminación de fonemas, reproducción de ritmos, retención y evocación de sílabas sin sentido, repetición de secuencias verbales, y reconocimiento de sonidos naturales.

**V. Procesos Cognoscitivos:** Incluye razonamiento lógico, clasificación de objetos, comprensión de analogías, completar dibujos y figuras en secuencia lógica.

**VI. Lenguaje Oral:** Explora la producción de palabras simples y complejas, comprensión del lenguaje, curvas de memoria para palabras simples, memoria inmediata y diferida para oraciones, denominación y reconocimiento de partes del cuerpo, comprensión de relaciones gramaticales complejas y de construcciones pasivas.

**VII. Lectura:** Incluye el reconocimiento de letras, sílabas y palabras, lectura oral y en silencio de párrafos.

**VIII. Escritura:** Evalúa escritura automática, copia y dictado.

**IX. Cálculo:** Explora nociones matemáticas y operaciones aritméticas básicas.

\* Incluye 95 reactivos de los cuales se obtienen 195 calificaciones (signos logrados con base en diferentes criterios). El sistema de calificación está basado en una decisión entre tres categorías: 1, ejecución normal; ausencia de daño; 2, ejecución regular; daño moderado y 3, ejecución imposible; daño severo. Esto permite analizar la calidad del error así como su cuantificación. En consecuencia, mientras peor sea la ejecución del sujeto, mayor será su puntaje.

Tabla 5. Esquema Neuropsicológico. Tomado de Ostrosky y col., 1988.

**E. NEUROLOGICO.** El análisis de los signos y síntomas neurológicos, estuvo a cargo del Dr. C. Cuevas y la Dra. M. Aguilera, neurólogos especialistas de la Unidad de Neurocirugía del Centro Médico La Raza. La severidad de la enfermedad se valoró con varias escalas incluyendo: La clasificación de Hoehn y Yahar, la Escala de Schwab-England y, la Escala Unificada para la Evaluación del Parkinson (UPRS).

**C. ELECTROFISIOLOGICO.** Se llevó a cabo el registro de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE) utilizando un polígrafo Grass modelo 8-16D con 14 canales. Se utilizaron electrodos de plata clorurada 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 fué sincronizado con un estimulador GRASS-150.

#### **4.3 PROCEDIMIENTO**

La evaluación pre-operatoria se llevó a cabo entre 2 a 4 semanas antes de la cirugía. En el periodo post-operatorio inmediato, la conducta motoras y verbal se evaluó diariamente pero la evaluación neuropsicológica formal se llevó a cabo a los 3 y a los 12 meses después de la cirugía.

##### **A. Procedimiento Quirúrgico**

Para el autotransplante de médula suprarrenal se utilizó la técnica quirúrgica de Madrazo y col. (1987) que consiste en depositar fragmentos de médula suprarrenal, en contacto con el líquido cefalorraquídeo; para ésto se expone al núcleo caudado a

través del ventrículo lateral, utilizando una disección transcortical a través de la segunda circunvolución frontal. Además se realiza una adrenalectomía, de la que se obtienen de seis a ocho fragmentos de tejido de médula adrenal con un peso aprox. de 0.8 gr, los cuales se colocaron en una superficie húmeda. Una vez expuesta la cabeza del núcleo caudado, se hace una cavidad de 3 x 3 x 3mm., la cual se llena con los fragmentos disecados de la glándula adrenal del propio paciente. Estos fragmentos se detienen con dos grapas de acero inoxidable. En esta forma parte del trasplante queda en contacto directo con el núcleo caudado y parte sumergido dentro del líquido cefalorraquídeo. Esto permite que el tejido transplantado este bien nutrido con los componentes de este líquido, el cual funciona casi como un medio de cultivo para el trasplante.

Los injertos mesencefálicos se transplantaron utilizando la misma técnica del autotrasplante. Se obtienen dos fragmentos de mesencefalo anterior, que incluye a la sustancia nigra. En el trasplante de médula suprarrenal fetal, se utilizaron ambas glándulas adrenales embrionarias. (La fig. 4 describe el procedimiento).

**B. Procedimiento Neuropsicológico:** La administración de la batería fué individual y la duración y el número de sesiones de trabajo estuvieron determinadas por el avance de cada paciente. Los pacientes se evaluaron durante el período de máximo beneficio del medicamento.

## TECNICAS QUIRURGICAS

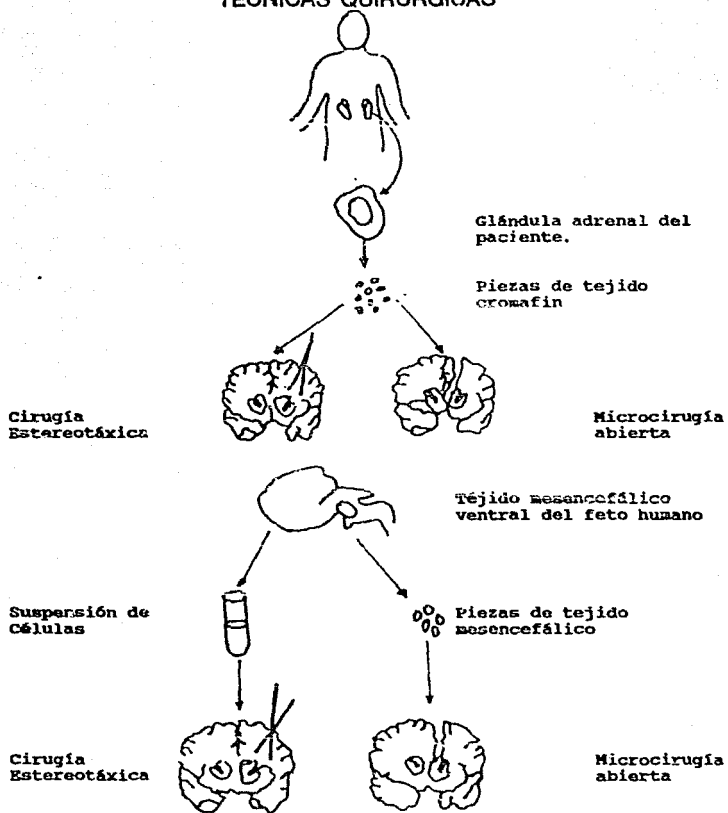


Fig 4. Procedimiento quirúrgico. Tomado de Lindvall O. 1989

### C. Procedimiento Electrofisiológico:

El sujeto se sentó en una silla, se le colocaron unos audífonos y en una mesa pegajosa junto 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.

Para obtener los Potenciales Relacionados a Eventos Tardíos (PRET) se empleó un paradigma de discriminación auditiva simple. Se utilizaron registros monopolares usando como referencia los lóbulos auriculares cortocircuitados. Se registró la actividad eléctrica cerebral de acuerdo al Sistema Internacional 10-20, de las siguientes zonas 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, se utilizó como tierra un electrodo colocado en la frente del paciente. Se empleó el paradigma clásico para producir la onda P300. (La figura 5 ejemplifica el procedimiento). A través de unos audífonos, se presentaron binauralmente tonos de 100 y 1000 Hz al azar con una intensidad de 60 db y 40 msec. de duración. Se presentaron un total de 400 estímulos, 320 de los cuales eran los tonos frecuentes (i.e. 100 Hz) y 80 de ellos tonos infrecuentes. La tarea del sujeto consistió en apretar una palanca cuando detectara los tonos infrecuentes (1000 Hz.), registrándose los tiempos de reacción. Las señales fueron muestreadas a través de un convertidor analógico-digital, cada señal estuvo formada por 64 puntos con un intervalo de 8 msec entre un punto y otro,

siendo un total de 512 milisegundos registrados por estímulo. Las señales fueron grabadas y almacenadas en una computadora tipo PC para su análisis.

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

El análisis de los potenciales, consistió primero en eliminar los tramos de la señal que presentaron artefactos debido a movimientos oculares o músculo. Una vez seleccionados y agrupados los tramos buenos fueron comparados con la secuencia de los estímulos infrecuentes y frecuentes, obteniendo un promedio de potenciales para cada tipo de estímulo, el promedio de los estímulos infrecuentes fué de 40 y de los frecuentes 80.

Para la medición de los componentes se establecieron los rangos de latencias para los siguientes componentes: el N100 (pico negativo de mayor amplitud existente entre los 70-120 mseg), el P200 (pico positivo de 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 OL (el mayor pico entre 350-700 mseg). La amplitud de cada componente se midió en relación a una línea base cortocircuitada de orejas.

Posteriormente, se identificaron visualmente los picos de mayor amplitud en esos rangos de la latencia y de la amplitud en



un listado digital de los PRET. 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 picos; 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.

**Análisis estadístico:** Para cada uno de los componentes se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA), diseño de parcelas divididas (p.q) de dos factores. Un factor entre bloques, un factor intra bloques, en el que se analizaron cambios entre grupos (AA, SN, AF) y en las condiciones preoperatoria y postoperatoria a los 3 y 12 meses; se realizó un análisis por componente y por derivación, primero para la latencia y luego para el voltaje.

Debido a la gran cantidad de datos obtenidos y a los diferentes métodos de puntaje utilizados se analizaron los datos del esquema neuropsicológico y de las otras pruebas neuropsicológicas por separado.

Con el objetivo de estudiar la magnitud del cambio de la condición preoperatoria a la condición postoperatoria para cada grupo de sujetos se obtuvo la media de las diferencias entre la ejecución preoperatoria y la ejecución postoperatoria a los tres meses y entre la ejecución postoperatoria a los tres meses y los doce meses.

Para estudiar estos cambios postoperatorios se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA), diseño completamente aleatorizado de un factor para cada una de las variables del esquema neuropsicológico. Para las otras pruebas neuropsicológicas se llevó a cabo un análisis de varianza (Kruskal-wallis) para datos no paramétricos, para cada variable. El valor aceptado para P fué de  $<0.05$

Posteriormente se realizaron pruebas Duncan con los datos electrofisiológicos y neuropsicológicos y una U de Mann-Whitney con los datos de las otras pruebas neuropsicológicas con el objetivo de encontrar entre que grupos se encontraba la diferencia.

PARADIGMA P300

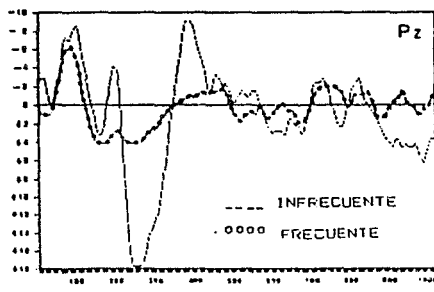
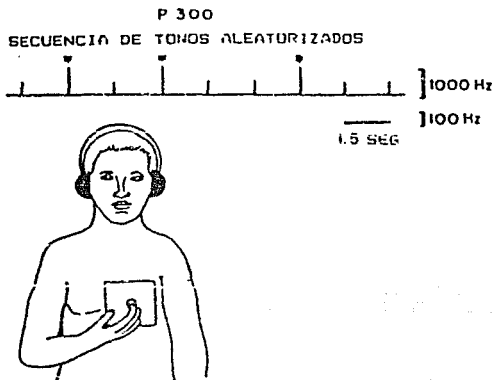


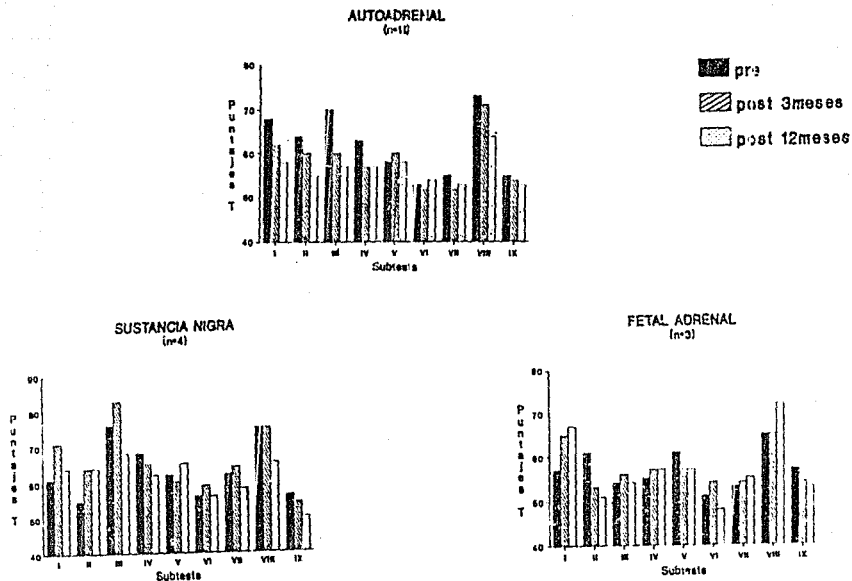
Fig. 5 Paradigma clásico para generar la onda P300

## 5. RESULTADOS

### Neuropsicológicos (Análisis descriptivo)

Evaluación preoperatoria: La evaluación preoperatoria según el esquema neuropsicológico reveló un patrón de ejecución similar en todos los pacientes aunque hubo diferencias en el grado de trastorno. Los trastornos cognoscitivos específicos variaron en intensidad. Los pacientes mostraron trastornos de tipo frontal con alteraciones en la programación motora y dificultades para la organización de secuencias motoras y programas de alternancia espacial. También mostraron trastornos de memoria, deficiencias visoespaciales y alteraciones en la exploración somatosensorial. En la Figura 6 se pueden observar estos resultados.

Periodo Postoperatorio Inmediato. En el período postoperatorio inmediato de 24 a 72 horas, todos los pacientes presentaron una fase aguda de mejoría motora; los signos motores anormales desaparecieron casi por completo. Esta fase fué seguida por una breve recaída y luego de cuatro semanas una mejoría gradual de los signos predominantes (rigidez, aquinesia, temblor y problemas de la marcha). Se observaron diferencias entre los tres grupos de pacientes en algunas conductas. Los pacientes con AA presentaron alucinaciones visuales y auditivas pero desaparecieron espontáneamente después de 72 horas. El contenido de las alucinaciones variaron en cada paciente pero generalmente estaban relacionados con sus familiares y amigos o con insectos en la pared. Estos pacientes también mostraron un incremento en el umbral al dolor y, en algunos casos, confusión mental. Pruebas



I. Funciones Motoras, II. Conocimiento Somatosensorial  
 III. Reconocimiento Visual y Visoespacial, IV. Conocimiento  
 Auditivo y Lenguaje, V. Procesos Cognoscitivos, VI. Lenguaje  
 Oral, VII. Lectura, VIII. Escritura, IX. Cálculo.

Fig. 6. Perfil neuropsicológico de los tres grupos de pacientes; AA (Autoadrenal), SN (Sustancia Nigra), AF (Adrenal Fetal), en la evaluación preoperatoria y postoperatoria a los 3 y 12 meses.

informales y observaciones detalladas de las conductas postquirúrgicas inmediatas en todos los pacientes revelaron la presencia de diferentes grados de perseveraciones en tareas motoras y verbales. Las perseveraciones consistieron en la incapacidad para realizar cambios conductuales, con la consecuente presencia de conductas estereotipadas. Por ejemplo, después de nombrar un objeto, los pacientes consistentemente utilizaban la misma palabra para denominar varios objetos y cuando tenían que dibujar diferentes figuras realizaban bien la primera pero no las otras, algunas veces dibujaban una y otra vez la misma figura y así permanecían en su error. Estas conductas estereotipadas desaparecieron gradualmente a los 15 o 20 días después de la cirugía. En el grupo con transplante de SN sólo se observó perseveración motora y verbal en algunos pacientes, mientras que en el grupo AF se observó perseveración motora y verbal además de una reducción del lenguaje espontáneo. La tabla 6 resume estos resultados.

**Tabla 6. PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON  
DIFERENTES GRADOS DE PERSEVERACIONES EN TAREAS MOTORES Y VERBALES  
EN EL PERIODO POSTOPERATORIO INMEDIATO**

	<b>AUTOADRENAL (N=11)</b>	<b>SUSTANCIA FETAL (N=4)</b>	<b>MIGRA</b>	<b>ADRENAL FETAL (N=3)</b>
1. Alucinaciones visuales y auditivas.	54%	0%		0%
2. Confusión mental	45%	0%		0%
3. Aumento en el umbral al dolor	100%	0%		0%
4. Perseveración motora y verbal	54%	25%		33%
5. Reducción del lenguaje espontáneo.	99%	0%		66%

Evaluación postoperatoria a los 3 y 12 meses  
(Análisis Descriptivo)

Esquema Neuropsicológico. La figura 6 muestra el perfil neuropsicológico a los tres y doce meses postquirúrgicos de los tres grupos de pacientes según el esquema de diagnóstico neuropsicológico, observándose que en la evaluación postoperatoria a los 3 y 12 meses, el grupo AA presenta una disminución de la sintomatología de tipo frontal, de los trastornos visoespaciales, en la exploración somatosensorial y en la atención dirigida (retención de dígitos). A los 3 meses post-cirugía el grupo de sustancia nigra y adrenal fetal muestra un patrón opuesto en su ejecución, con un deterioro de la sintomatología de tipo frontal, de la exploración somatosensorial, de los trastornos visoespaciales y de la calidad de su escritura. En la evaluación a los 12 meses en el grupo con transplante SN los síntomas de tipo frontal regresan a su nivel preoperatorio y los pacientes muestran una ligera mejoría en los trastornos visoespaciales y en la calidad de la escritura. El grupo con transplante adrenal solo muestra una mejoría en la exploración somatosensorial, permaneciendo alterada su sintomatología de tipo frontal.

Diferencias entre la evaluación pre y post 3 meses

De acuerdo al análisis estadístico realizado para estudiar los cambios entre la condición preoperatoria y la postoperatoria a los 3 meses se encontraron diferencias significativas en los siguientes subtest del esquema neuropsicológico: I. Funciones Motoras ( $F(3,64)=0.05, p<0.05$ ), V. Procesos Cognoscitivos



( $F(3.19)=0.05, p<0.05$ ) y VII. Lectura ( $F(3.91)=0.04, p<0.05$ ) y una tendencia en el subtest III. Reconocimiento espacial y visoespacial ( $F(3.29)=0.06, p<0.05$ ); mientras que entre la condición postoperatoria a los 3 meses y la condición postoperatoria al año no se observaron cambios significativos. En la tabla 7 se resumen estos resultados. (Ver Fig. 7).

De acuerdo al análisis de comparaciones múltiples se pudo observar que el grupo AA daba esas diferencias. El grupo AA se comporta diferente al AF, no se observó la diferencia entre el AA y el de SN.

Tabla 7.  $\bar{X}$  y  $\sigma$  de las diferencias en las variables neuropsicológicas (I-IX) de los tres grupos: Autoadrenal (AA), Sustancia Nigra (SN), Adrenal Fetal (AF) de las evaluaciones pre-post3 meses (1-2) y post3 meses-post 12 meses (2-3).

**I. Funciones Motoras**

	AA		SN		AF		A N D E V A	
	$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$	1-2	2-3
1-2	-3.63	(5.3)	4.75	(7.8)	3.33	(6.1)		
2-3	-3.12	(3.7)	2.50	(2.3)	1.33	(1.5)	0.050	NS

**II. Conocimiento Somatosensorial**

1-2	-0.54	(1.9)	1.00	(2.4)	-1.00	(1.7)		
2-3	-2.12	(4.0)	0.25	(2.2)	-0.33	(2.3)	NS	NS

**III. Reconocimiento Visual y Visoespacial**

1-2	-3.72	(4.0)	1.75	(3.3)	0.66	(1.5)		
2-3	-0.25	(8.2)	-4.75	(0.9)	-0.66	(0.5)	0.06	NS

**IV. Conocimiento Auditivo y Lenguaje**

1-2	-1.72	(3.2)	0.75	(1.2)	1.00	(1.0)		
2-3	-0.75	(2.9)	-0.50	(1.7)	0.33	(0.5)	NS	NS

**V. Procesos Cognoscitivos**

1-2	0.54	(0.8)	0.25	(0.5)	-0.66	(0.5)		
2-3	-0.75	(2.1)	0.75	(0.9)	0.00	(1.0)	0.05	NS

**VI. Lenguaje Oral**

1-2	-1.00	(3.4)	1.00	(7.1)	1.33	(4.0)		
2-3	1.62	(7.3)	-1.25	(4.9)	-3.00	(1.0)	NS	NS

**VII. Lectura**

1-2	-1.90	(2.3)	0.50	(3.1)	2.00	(1.0)		
2-3	1.12	(3.0)	-2.75	(4.2)	0.33	(0.5)	0.04	NS

**VIII. Escritura**

1-2	-0.45	(1.2)	0.00	(0.8)	0.00	(1.7)		
2-3	-1.00	(1.6)	-1.00	(2.0)	0.66	(1.1)	NS	NS

**IX. Cálculo**

1-2	0.09	(0.9)	-0.50	(0.5)	-0.66	(1.5)		
2-3	1.81	(1.1)	1.50	(2.3)	1.33	(1.5)	NS	NS

# Pruebas Neuropsicológicas

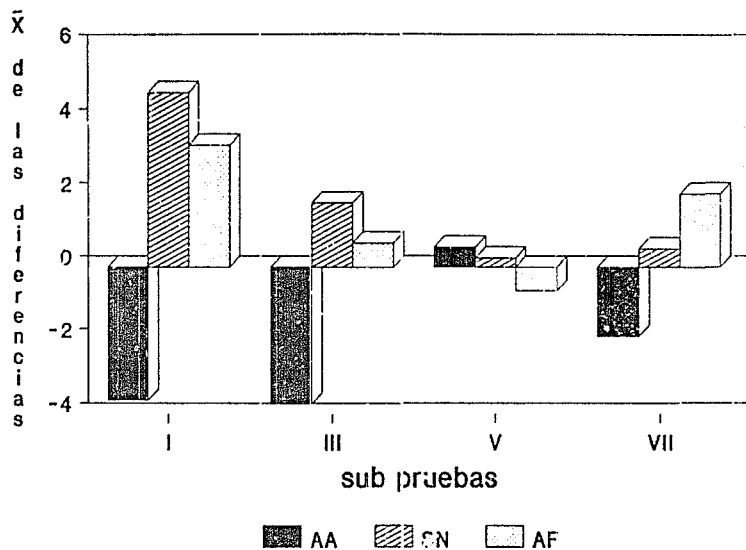


Fig. 7  $\bar{X}$  de las diferencias de las variables neuropsicológicas que fueron significativas: I. Funciones Motoras II. Reconocimiento visual y visoespacial, V. Procesos cognoscitivos, VII. Lectura; en los tres grupos de pacientes: AA (Autoadrenal), SN (Sustancia Negra), AF (Adrenal Fetal).

Otras pruebas neuropsicológicas: no se encontraron diferencias significativas, entre la condición preoperatoria y la condición postoperatoria a los 3 meses; solamente se encontró una tendencia entre las diferencias en los aspectos de fluidez verbal ( $H(1.03)=0.07, p<0.05$ ) y retención de dígitos directos ( $H(4.71)=0.09, p<0.05$ ). Mientras que entre la condición postoperatoria a los 3 y a los 12 meses se observaron diferencias significativas en la prueba de depresión Beck ( $H(7.85)=0.01, p<0.01$ ). En la tabla 8 se presentan estos resultados.

De acuerdo al análisis que se realizó con la U de Mann-Whitney se pudo observar que el grupo AA dió las diferencias.

Tabla 8.  $\bar{X}$  y  $\sigma$  de las diferencias en las variables de las otras pruebas neuropsicológicas de los tres grupos: Autondrenal (AA), Sustancia Negra (SN), Adrenal Fetal (AF), en las evaluaciones pre-post3 meses (1-2) y post3 meses-post12 meses (2-3)

Fluides Verbal

personas		AA		SN		AF		Kruskal Wallis	
	$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$	1-2 2-3
1-2	-2.80	(4.8)	0.50	(0.50)	0.00	(4.5)			
2-3	2.75	(6.0)	1.00	(2.16)	1.00	(2.6)			NS NS
<b>animales</b>									
1-2	-1.54	(4.6)	2.25	(2.3)	-5.00	(2.6)			
2-3	-1.75	(6.5)	2.25	(2.2)	0.33	(5.6)			0.07 NS
<b>frutas</b>									
1-2	-0.36	(3.2)	-5.00	(8.2)	-2.00	(3.4)			
2-3	-2.50	(4.5)	3.00	(5.0)	0.33	(5.6)			NS NS
<b>A</b>									
1-2	-1.18	(7.1)	1.50	(2.0)	-5.33	(6.4)			
2-3	-1.00	(6.1)	-1.25	(2.2)	2.00	(1.0)			NS NS
<b>F</b>									
1-2	-0.27	(4.5)	-0.25	(3.0)	-5.00	(3.6)			
2-3	-0.87	(8.2)	0.50	(3.7)	2.00	(1.7)			NS NS

Depresión

BECK							
1-2	-1.00	(2.6)	-0.5	(1.7)	0.0	(2.0)	
2-3	3.45	(1.9)	5.0	(1.4)	1.6	(1.1)	NS 0.01

Memoria de Weschler

Orientación							
1-2	0.09	(0.3)	0.00	(0.0)	0.00	(1.0)	
2-3	0.00	(0.0)	0.25	(0.5)	0.00	(1.0)	NS NS
<b>Información</b>							
1-2	-0.18	(1.0)	-0.50	(1.2)	1.00	(0.0)	
2-3	0.00	(1.0)	0.50	(1.0)	0.33	(1.1)	NS NS

<b>Control Mental</b>					
1-2	0.45 (1.6)	-1.00 (3.5)	1.33 (2.3)		
2-3	-0.10 (1.8)	3.25 (2.9)	-0.33 (0.5)	NS	0.04
<b>Memoria Lógica</b>					
1-2	-0.36 (2.4)	0.00 (0.0)	0.00 (1.6)		
2-3	-0.87 (4.3)	1.75 (1.7)	0.66 (0.5)	NS	NS
<b>Digitos 1</b>					
1-2	0.45 (0.9)	-0.75 (0.95)	-0.33 (0.5)		
2-3	0.00 (1.3)	0.25 (0.50)	-0.33 (1.1)	0.09	NS
<b>Digitos 2</b>					
1-2	-0.27 (1.0)	0.50 (1.2)	0.00 (0.0)		
2-3	0.50 (1.1)	0.00 (1.4)	0.00 (0.0)	NS	NS
<b>Digitos Total</b>					
1-2	0.18 (1.5)	-0.25 (1.7)	-0.33 (0.5)		
2-3	0.50 (2.0)	0.25 (1.2)	-0.33 (1.1)	NS	NS
<b>Memoria Verbal</b>					
1-2	0.36 (3.6)	1.00 (2.0)	-1.66 (2.5)		
2-3	2.25 (4.7)	0.25 (3.4)	0.66 (2.0)	NS	NS
<b>Memoria Asociativa</b>					
1-2	-3.90 (5.1)	1.00 (3.1)	-4.66 (2.8)		
2-3	0.75 (7.1)	-1.00 (4.2)	6.33 (6.3)	NS	NS
<b>MVPT</b>					
1-2	-0.54 (4.9)	-0.50 (4.0)	-1.66 (1.1)		
2-3	2.00 (5.0)	-0.25 (4.1)	1.00 (5.0)	NS	NS

## Resultados Electrofisiológicos

1. Amplitud: Se encontraron diferencias significativas entre grupos en la amplitud de los componentes P200 en la zona PZ ( $F(9.11)=0.003, p<0.05$ ), P300 en la zona PZ ( $F=12.40=0.001, p<0.005$ ).

2. Latencia: En cuanto a la latencia se encontraron diferencias significativas entre grupos en la latencia del componente N200 en la zona F4 ( $F(3.54)=0.050, p<0.05$ ). También se encontraron diferencias significativas entre condiciones (pre-post) en la latencia de los componentes N100 en la zona F3 y F4 ( $F(4.73)=0.017, p<0.05$ ;  $F(4.54)=0.019, p<0.05$ ), y P300 en la zona PZ ( $F(4.97)=0.014, p<0.05$ ).

Este análisis también reveló un efecto de interacción significativo en las latencias de los componentes N200 en la zona F4 ( $F(2.87)=0.041, p<0.05$ ), y P300 en la zona PZ ( $F(3.30)=0.024, p<0.05$ ). La tabla 9 resume estos resultados.

El análisis aposteriori en el que se realizaron comparaciones múltiples a través de las pruebas Duncan reveló los siguientes resultados:

1. Amplitud: las diferencias entre grupo se dieron debido a que el grupo AA fué diferente del grupo AF y al grupo de SN, tanto para el componente P200 como para el componente P300.

2. Latencia: Se observa que las diferencias entre grupos se dieron de nuevo debido a que el grupo AA fué diferente del grupo AF, en cuanto a las diferencias significativas entre condiciones (pre-post) en el componente N100 se pudo observar que la diferencia la dió la condición pre con respecto a la condición

post1 (3 meses después de la cirugía). En el componente P300 la diferencia la dio de nuevo la condición preoperatoria ya que fué diferente a las condiciones postoperatoria a los 3 meses como a los 12 meses.

En la gráfica 8 se puede observar que el grupo AA y de SN se comportan parecido entre sí, en estos dos grupos aumentó la latencia del potencial P300 en la zona FZ en la evaluación postoperatoria a los 3 meses y disminuyó a los 12 meses de la cirugía, difiriendo así del grupo AF en donde se observa un aumento de latencia a los 12 meses postquirúrgicos.

Se observa además la mayor latencia en el grupo de SN en el período postoperatorio a los 3 meses (331 mseg), y una menor latencia en el grupo AF en el mismo período postoperatorio (276 mseg).



## P300 (PZ)

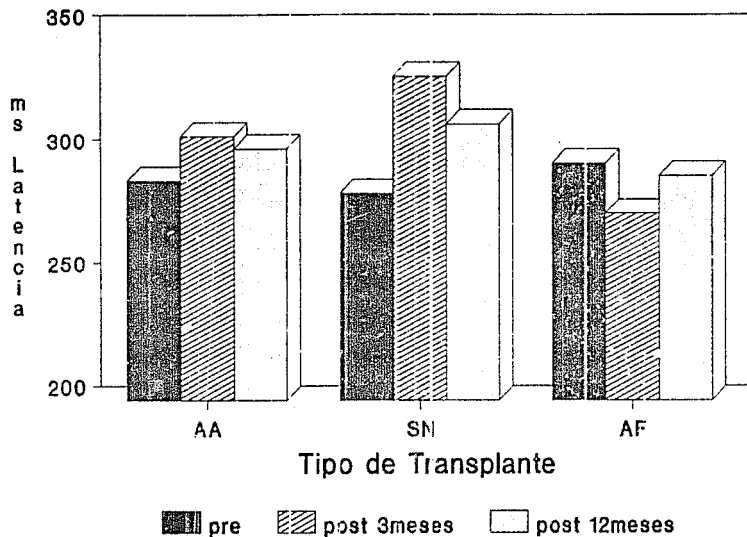


Fig. 9 Latencia del P300 en la zona PZ, en los tres grupos de pacientes: AA (Autodrenal), SN (Sustancia Negra), y AF (Adrenal Fetal).

Tabla 9.  $\bar{X}$  y  $\sigma$  de las variables de voltaje y latencia de los componentes M100, P200, M200, P300, OL; de los tres grupos: Autoadrenal (AA), Sustancia Negra (SN), Adrenal Potal (AP), en las evaluaciones pre, post3 y post12 meses (1, 2, 3).

		(N100)								
		AA		SN		AP		Grupo Condió Interac		
		$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$			
<b>F3</b>										
1		-6.80	(3.4)	-8.41	(5.1)	-7.71	(5.3)	NS	NS	NS
2		-6.22	(1.3)	-7.99	(5.9)	-9.02	(3.4)			
3		-6.59	(2.5)	-10.47	(4.9)	-7.21	(3.7)			
<b>F4</b>										
1		-6.22	(3.6)	-9.00	(1.3)	-7.29	(5.2)	NS	NS	NS
2		-7.46	(2.4)	-10.81	(7.1)	-9.59	(4.9)			
3		-7.44	(4.3)	-9.36	(5.1)	-6.85	(6.3)			
<b>P2</b>										
1		-4.21	(3.6)	-5.68	(2.7)	-4.35	(2.7)	NS	NS	NS
2		-4.44	(2.8)	-4.33	(5.0)	-5.22	(2.4)			
3		-4.35	(2.7)	-5.57	(5.8)	-4.67	(2.0)			
		(P200)								
<b>P2</b>										
1		6.35	(2.8)	4.82	(5.2)	2.94	(3.7)	NS	NS	NS
2		6.27	(3.6)	5.19	(2.5)	1.59	(2.6)			
3		4.63	(3.8)	5.99	(5.7)	2.98	(4.5)			
<b>F4</b>										
1		5.98	(3.7)	3.60	(3.7)	2.83	(1.7)	NS	NS	NS
2		6.23	(4.0)	7.35	(2.6)	1.33	(2.6)			
3		5.38	(3.3)	5.41	(1.3)	3.60	(3.0)			
<b>P2</b>										
1		5.95	(2.4)	2.68	(3.3)	2.89	(3.6)	0.003	NS	NS
2		6.51	(2.5)	3.35	(2.2)	0.71	(2.5)			
3		5.69	(1.9)	2.01	(1.9)	0.37	(2.1)			
		(N200)								
<b>F3</b>										
1		-0.71	(5.3)	1.32	(0.9)	0.47	(3.1)	NS	NS	NS
2		-1.60	(4.2)	-1.39	(3.6)	-0.69	(2.4)			
3		-0.76	(2.5)	1.32	(2.8)	0.68	(3.5)			
<b>F4</b>										
1		-0.16	(4.9)	0.47	(2.0)	-0.09	(2.5)	NS	NS	NS
2		-1.28	(4.1)	-1.47	(2.0)	-1.66	(2.8)			
3		-1.22	(3.9)	-1.33	(2.4)	1.02	(2.7)			

Continuación Tabla 9

F2	AA		DN		AF		Grupo Condición Interacción		
	$\bar{x}$	$\bar{r}$	$\bar{x}$	$\bar{r}$	$\bar{x}$	$\bar{r}$			
1	0.33	(4.8)	-1.10	(3.4)	-0.77	(4.6)	NS	NS	NS
2	-0.05	(3.9)	0.54	(2.5)	-1.75	(1.5)			
3	0.32	(3.5)	-0.65	(3.0)	-2.43	(2.4)			
(P100)									
<b>F3</b>									
1	6.09	(2.9)	6.61	(1.0)	8.66	(8.5)	NS	NS	NS
2	3.50	(2.9)	6.29	(1.3)	7.66	(2.9)			
3	5.33	(2.3)	6.51	(2.1)	6.87	(1.2)			
<b>F4</b>									
1	7.49	(2.8)	8.06	(3.0)	8.75	(7.4)	NS	NS	NS
2	4.63	(1.9)	7.17	(3.2)	7.00	(4.5)			
3	5.39	(3.0)	5.30	(2.0)	5.90	(3.0)			
<b>F5</b>									
1	11.27	(5.6)	-1.10	(3.4)	-0.77	(4.6)	0.001	NS	NS
2	10.08	(5.3)	0.54	(2.5)	-1.75	(1.5)			
3	9.34	(5.1)	-0.65	(3.0)	-2.43	(2.4)			
(Onda Lenta)									
<b>F3</b>									
1	-7.31	(3.8)	-5.34	(1.7)	-7.95	(4.3)	NS	0.069	NS
2	-4.79	(3.3)	-6.06	(1.5)	-6.55	(1.7)			
3	-7.12	(3.1)	-4.89	(4.1)	-7.20	(3.1)			
<b>F4</b>									
1	-6.45	(4.0)	-4.39	(3.2)	-6.66	(3.0)	NS	NS	NS
2	-5.95	(3.3)	-3.79	(2.4)	-7.00	(3.0)			
3	-6.42	(3.3)	-3.64	(3.6)	-6.93	(3.5)			
<b>F5</b>									
1	-6.33	(3.2)	-5.03	(5.3)	-3.86	(5.5)	NS	NS	NS
2	-5.81	(3.3)	-5.91	(4.9)	-3.86	(2.9)			
3	-6.15	(3.3)	-2.69	(5.5)	-1.63	(2.4)			
LATENCIAS									
(n100)									
<b>F3</b>									
1	97	(10.8)	97	(12.2)	106	(12.4)	NS	0.017	NS
2	86	(9.9)	88	(17.0)	104	(4.0)			
3	93	(12.0)	93	(15.1)	110	(16.6)			
<b>F4</b>									
1	100	(5.9)	104	(21.1)	108	(11.3)	NS	0.019	NS
2	90	(9.1)	101	(16.1)	97	(8.3)			
3	94	(12.5)	106	(16.6)	98	(11.5)			

Continuación Tabla 9

PE	$\bar{x}$	$\sigma$	$\bar{x}$	$\sigma$	$\bar{x}$	$\sigma$	Grupo	Condic	Inter
1	92	(11.2)	105	(18.0)	106	(6.11)			
2	93	(11.3)	118	(16.2)	104	(4.0)	0.065	NS	NS
3	94	(11.8)	105	(16.1)	105	(8.3)			
(p200)									
<b>F3</b>									
1	184	(21.8)	182	(6.11)	174	(17.3)			
2	185	(16.4)	190	(2.3)	161	(14.0)	NS	NS	NS
3	183	(10.2)	181	(26.9)	162	(12.8)			
<b>F4</b>									
1	178	(14.2)	181	(8.3)	179	(37.4)			
2	189	(19.2)	181	(9.2)	153	(12.2)	NS	NS	0.068
3	183	(15.1)	190	(6.11)	161	(15.1)			
<b>PE</b>									
1	173	(29.1)	168	(21.1)	186	(57.4)			
2	178	(33.2)	171	(10.2)	144	(19.5)	NS	NS	NS
3	167	(22.3)	156	(8.0)	146	(9.2)			
(n200)									
<b>F3</b>									
1	228	(29.4)	214	(25.4)	221	(71.5)			
2	249	(25.4)	222	(5.2)	188	(4.0)	0.060	NS	NS
3	237	(34.1)	217	(42.3)	190	(6.11)			
<b>F4</b>									
1	226	(34.4)	222	(25.7)	228	(72.7)			
2	250	(31.1)	244	(49.1)	176	(16.0)	0.056	NS	0.042
3	251	(36.0)	230	(18.9)	182	(12.2)			
<b>PE</b>									
1	217	(37.9)	202	(38.0)	228	(72.7)			
2	227	(26.6)	201	(29.4)	179	(19.4)	NS	NS	NS
3	229	(37.1)	200	(14.4)	186	(6.11)			
(p300)									
<b>F3</b>									
1	295	(30.9)	284	(36.6)	276	(54.9)			
2	312	(34.2)	285	(41.0)	276	(26.2)	NS	NS	NS
3	314	(37.2)	301	(36.2)	268	(46.1)			
<b>F4</b>									
1	283	(39.1)	300	(18.1)	291	(42.2)			
2	313	(50.3)	321	(52.2)	264	(33.0)	NS	NS	NS
3	308	(42.1)	304	(34.1)	276	(50.1)			

Continuación Tabla 9

P2	$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$	$\bar{X}$	$\sigma$	Grupo	Condic	Inter
1	289	(25.8)	284	(17.4)	296	(47.1)			
2	307	(29.7)	331	(39.0)	276	(28.8)	NS	0.014	0.024
3	302	(24.9)	312	(27.3)	291	(36.8)			
(Onda Lenta)									
F3									
1	428	(39.8)	436	(36.0)	416	(43.4)			
2	423	(45.7)	464	(42.1)	408	(22.2)	NS	NS	NS
3	453	(51.6)	425	(62.2)	404	(21.1)			
F4									
1	436	(32.2)	466	(30.0)	438	(78.0)			
2	451	(75.5)	433	(34.0)	400	(24.3)	NS	NS	NS
3	441	(31.5)	472	(29.6)	415	(9.0)			
P2									
1	429	(57.6)	448	(22.2)	434	(71.1)			
2	447	(51.7)	480	(18.3)	417	(12.8)	NS	NS	NS
3	442	(51.5)	478	(15.8)	407	(17.9)			

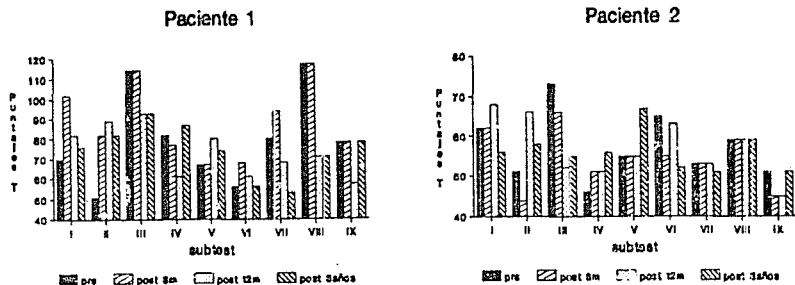
**Resultados Neurológicos** Los pacientes que recibieron el trasplante AA mostraron una mejoría significativa en la rigidez, las alteraciones en la marcha y la postura, que se observó entre los 3 y 5 meses posteriores a la cirugía. Los pacientes con el trasplante SN demostraron una mejoría significativa de la rigidez, la bradicinesia, las alteraciones en la marcha y de la postura, así como de la expresión facial. Esta mejoría se observó después de los 6 meses posteriores a la cirugía. El grupo que recibió el tejido AF, reveló discreta mejoría de la rigidez y la bradicinesia, pero sin presentar cambios significativos en los demás signos de la enfermedad.

**Resultados postoperatorios a los 3 años de los pacientes con trasplante fetal**

**A. Resultados de Neuropsicología (Descriptivo)**

Las gráficas 9 y 10 muestran el perfil neuropsicológico a los 3 meses, 12 meses y a los 3 años postquirúrgicos de los pacientes sometidos a trasplante fetal. Según los datos del esquema neuropsicológico se observa que en la evaluación postoperatoria a los 3 años, en los pacientes con trasplante de SN, el cambio se mantiene con respecto a la evaluación al año en todas las funciones excepto en la escala IV (Conocimiento auditivo y lenguaje) y V (Procesos cognoscitivos). En los pacientes con AF los resultados de los dos pacientes son diferentes en el primero los cambios se mantienen en todas las funciones y se observa una mejoría importante en la escala VIII (Escritura) y en el otro caso se observa un aumento en los

# Transplantes de Sustancia Negra

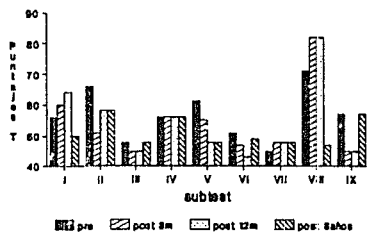


I. Funciones Motoras, II. Conocimiento Somatosensorial  
 III. Reconocimiento Visual y Visoespacial, IV. Conocimiento  
 Auditivo y Lenguaje, V. Procesos Cognoscitivos, VI. Lenguaje  
 Oral, VII. Lectura, VIII. Escritura, IX. Cálculo.

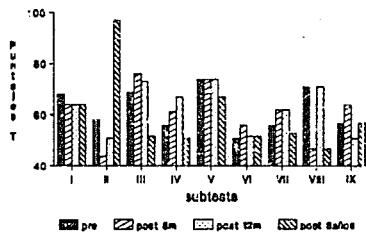
Fig. 9. Perfil neuropsicológico de los dos pacientes sometidos a transplante de Sustancia Negra: en las evaluaciones preoperatoria y postoperatoria a los 3 meses, al año y a los 3 años.

# Transplante Adrenal Fetal

Paciente 1



Paciente 2



I. Funciones Motoras, II. Conocimiento Somatosensorial  
 III. Reconocimiento Visual y Visoespacial, IV. Conocimiento  
 Auditivo y Lenguaje, V. Procesos Cognoscitivos, VI. Lenguaje  
 Oral, VII. Lectura, VIII. Escritura, IX. Cálculo.

Fig. 10. Perfil neuropsicológico de los dos pacientes sometidos a transplante Adrenal Fetal; en las evaluaciones preoperatoria y postoperatorias a los 3 meses, al año y a los 3 años.



resultados de las evaluaciones de la escala II (Conocimiento somatosensorial).

El. Resultados de Electrofisiología: Se observó que la latencia del componente P300 en los pacientes con trasplante de SN fetal en su condición preoperatoria estaba en un rango de 250 a 280 mseg. la cual aumentó en su evaluación postoperatoria a los 3 meses (250-300mseg) y disminuyó tanto en la evaluación postoperatoria al año como a los 3 años. Con los pacientes de trasplante adrenal fetal no se puede observar ésto, ya que sus latencias son muy variables en las tres evaluaciones. Las gráficas 11 y 12 resumen estos resultados

## P300 (PZ)

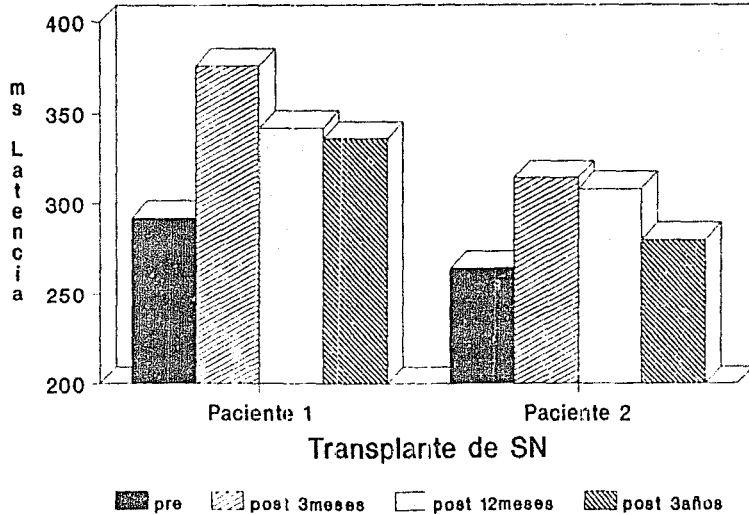


Fig. 11 Latencia del P300 en la zona PZ, en los pacientes sometidos a transplante de Sustancia Nigra en las evaluaciones preoperatoria y postoperatorias a los 3 meses, al año y a los 3 años.

## P300 (PZ)

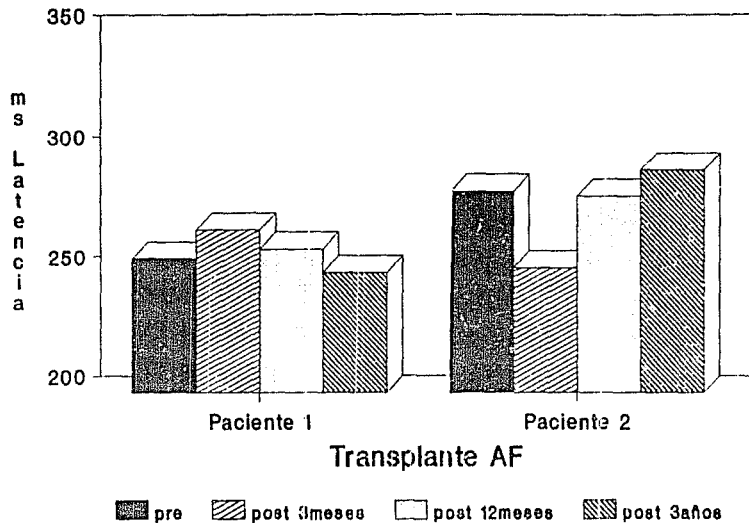


Fig. 12 Latencia del P300 en la zona PZ, en los pacientes sometidos a transplante Adrenal Fetal en las evaluaciones preoperatoria y postoperatorias a los 3 meses, al año y a los 3 años.

## 6 DISCUSION

En el presente estudio se encontraron tanto efectos neurológicos como neuropsicológicos y electrofisiológicos que difieren entre los tres grupos de pacientes con EP que fueron sometidos a la misma técnica quirúrgica, pero en quienes se utilizaron tejidos diferentes para el trasplante intracerebral. El efecto funcional en los pacientes con trasplante AA fué más generalizado; ésto es, se observaron efectos en el umbral al dolor, en la sintomatología cognoscitiva y en los síntomas motores, mientras que en los pacientes con trasplante de SN el efecto funcional fué más específico. ésto es, sólo se observaron cambios significativos en la sintomatología motora. En los pacientes con trasplante AF los efectos funcionales fueron mínimos tanto en sintomatología motora como cognoscitiva.

Los resultados neuropsicológicos revelaron que en el grupo AA se observa una disminución de la sintomatología de tipo frontal, de los trastornos visoespaciales, en la exploración somatosensorial y en la atención dirigida. A los tres meses post-cirugía los grupos de SN y AF mostraron un patrón opuesto en su ejecución con un deterioro de la sintomatología de tipo frontal, de la exploración somatosensorial y de los trastornos visoespaciales. En la evaluación a los 12 meses el grupo con trasplante de SN se observó que los síntomas de tipo frontal regresan a su nivel preoperatorio. El grupo con trasplante AF sólo mostró una mejoría en la exploración somatosensorial, permaneciendo alterada su sintomatología de tipo frontal.

En cuanto a los resultados electrofisiológicos se encontraron diferencias significativas entre grupos en la amplitud de los componentes P200 y P300 y en la latencia del componente N200; además entre condiciones (pre-post) en la latencia de los componentes N100 y P300. Se observó que los pacientes con transplante AA y de SN se comportan en forma similar, pero difirieron del grupo de pacientes que recibieron tejido AF.

Se observó la mayor latencia en el grupo con transplante de SN en la evaluación postoperatoria a los 3 meses y una menor latencia en el grupo con transplante AF en el mismo período postoperatorio.

En conjunto estos datos sugieren que existe una respuesta diferencial al tipo de tejido transplantado y no a los efectos de la cirugía.

Las bases neuroanatómicas de las alteraciones cognoscitivas de la EP aún son controvertidas. Algunos autores han sugerido que los cambios cognoscitivos son secundarios a una disfunción de los ganglios basales (Albert, Felman y Willis, 1974; Freeman y Albert, 1985; Mortimer y col., 1982). Mientras que otros han postulado que la anormalidad cortical es primaria y que la coexistencia de una demencia de tipo Alzheimer en pacientes con EP es la responsable del deterioro mental (Boller y col., 1980; Hakin y Mathieson, 1979; Lieberman y col., 1979). Varios estudios han reportado que los síntomas de tipo frontal son los

primeros que aparecen en la EP y que se observan en todos los pacientes con deterioro progresivo (Agid y col., 1986; Less y Smith, 1983; Taylor y col., 1986). Nuestros datos concuerdan con lo anterior ya que se observó que las tareas sensibles a déficits frontal son precisamente las más afectadas y en las que se presentó recuperación después de la cirugía. Apparently, en nuestros pacientes la corteza frontal no está afectada sino únicamente hipoactiva, debido a la disfunción de fibras aferentes provenientes del núcleo subcortical. Puesto que la memoria inmediata y los procesos de evocación permanecen sin cambio después del autoinjerto, se sugiere que estos desórdenes pueden deberse al involucramiento de diferentes estructuras subcorticales, así como a una lesión del sistema colinérgico septo-hipocampal.

Muchos de los síntomas motores y cognoscitivos que se mejoran después de la cirugía parecen ser dependientes de la actividad dopaminérgica. Las dos principales vías dopaminérgicas son: 1. la vía nigroestriatal y 2. la vía meso-límbico-cortical (Bjorklund y Lindwall, 1978; Farley y col., 1978; Javoy-Agid y col., 1984). Como se revisó en el marco teórico ambas vías están involucradas en el adecuado procesamiento cognoscitivo.

La variabilidad en la alteración del sistema dopaminérgico puede ser la base de la heterogeneidad en los síntomas motores y del perfil cognoscitivo que se obtuvo durante las evaluaciones preoperatorias, así como en la respuesta diferencial a la cirugía.

Varias investigaciones han reportado una mayor incidencia de alteraciones cognitivas en los pacientes que presentan bradiquinesia y rigidez. Mortimer y col. (1982) propusieron dos formas clínicas de la EP idiopática: una con un predominio de bradiquinesia y daño cognoscitivo, y la otra con predominio de temblor y buen funcionamiento cognoscitivo. Lieberman (1974) reportó una menor predominancia de temblor en pacientes con EP con demencia, y Zatusky, Jankovic, y Pirozzolo (1985) reportaron una asociación significativa entre el deterioro mental y la braquinesia, la inestabilidad postural, y las dificultades en la marcha, mientras que el temblor estaba asociado con una relativa preservación del estado mental y menos daño funcional. Bernheimer y col. (1973) encontraron que los cambios químicos regionales se correlacionan con el tipo y el grado de manifestaciones clínicas; por ejemplo, la severidad en el temblor paralelo a las deficiencias de HVA globo pálido y la rigidez no se relacionaron con ninguna distribución regional específica de dopamina o de HVA.

En la EP la mayor reducción de dopamina se observa en la cabeza del núcleo caudado, que es el área que tiene un mayor número de conexiones con la corteza frontal (Rosvold, 1972). Se ha observado que en primates con lesión en la parte anterodorsal y ventral de la cabeza del núcleo caudado presentan dificultades en tareas que requieren inhibición de respuestas que producen perseveraciones, también presentaron déficits en programación conductual (Cools, 1980; Johnston, Rosvold, y Nishkin, 1968;

Rosvold, 1972 Teuber y Proctor, 1964), en contraste lesiones en la cola del caudado producen déficits en discriminación visual (Divac, Rosvold y Szwarcbart, 1967).

En nuestro estudio podríamos decir que en los pacientes que presentan perfiles preoperatorios anormales la enfermedad ha afectado el núcleo caudado debido a un decremento dopaminérgico en esta estructura. Es importante anotar que los fragmentos de médula adrenal están implantados en la cabeza del núcleo caudado y por lo tanto el suplir la dopamina en esta región puede explicar los efectos cognoscitivos benéficos después del autotransplante. También existe la posibilidad de que la mejoría conductual se produzca por la regeneración de fibras y de células dopaminérgicas en el sistema dopaminérgico mesocortical.

En relación a los resultados electrofisiológicos, los potenciales relacionados a eventos se han utilizado para diagnosticar demencia y discriminar entre los diferentes tipos de cuadros demenciales. Goodin y col (1985) reportaron diferencias de latencia de los potenciales evocados en pacientes con enfermedad de Alzheimer, Huntington, y Parkinson. Se ha observado un aumento en la latencia en estos pacientes. Aunque en los componentes N200 y P300 la latencia en los tres grupos estaba aumentada, la latencia de los componentes N100 y P200 difirieron en estos grupos. La latencia del N100 aumenta en los pacientes con Huntington y Parkinson, mientras que la latencia del P200 aumenta sólo en pacientes con Huntington. Utilizando solamente criterios electrofisiológicos clasificaron correctamente más



pacientes en uno de estos tres grupos de diagnóstico, sugiriendo diferentes tipos de demencia. Sin embargo no se pudo excluir la posibilidad que estas diferencias electroencefalográficas estén relacionadas más con la enfermedad que con la demencia en sí. Douglas y col. (1987) estudiaron la latencia de los potenciales relacionados a eventos de 23 pacientes con Parkinson con demencia y sin demencia, apareados por edad, estado y duración de la enfermedad. En un estudio reciente (García de la Cadena y col., 1991) se observó que el P300 no estaba correlacionado con demencia sino con memoria. En este estudio se pudo observar que la latencia del P300 aumenta después de la cirugía lo cual está correlacionado con problemas de memoria.

Como se mencionó anteriormente una de las preguntas fundamentales en el estudio de trasplantes al SNC es la identificación de los mecanismos cerebrales que están asociados con la mejoría clínica que se observa después del trasplante. Con base en la investigación experimental se ha postulado que el trasplante podría ejercer sus efectos funcionales a través de varios mecanismos:

1. Por una parte el trasplante libera dopamina la cual se difunde a través del líquido cefalorraquídeo; lo cual sea suficiente para restaurar la neurotransmisión anormal en la región cerebral denervada o podría estar aportando factores tróficos para la sobrevivencia y la regeneración de las neuronas que están en un proceso progresivo de deterioro en los pacientes con EP. (Freed y col., 1983).

2. El trasplante y la lesión liberan factores neurotróficos específicos que provocan que los fragmentos del tejido injertado se regeneren e intervén al estriado. (Bohn y col., 1987).
3. El tejido transplantado insta al cerebro receptor al regenerar las neuronas dopaminérgicas del propio paciente. (Bohn y col., 1987; Dunnet y col., 1988).

En relación a nuestros resultados existe la posibilidad de que el autotrasplante de médula suprarrenal al núcleo caudado, la cavidad que se hace para colocar los fragmentos de médula suprarrenal esté ejerciendo una acción neurotrófica sobre las células cromafines, las cuales cambian su fenotipo y liberan dopamina. Esta dopamina circula libremente por los ventrículos laterales aportando este neurotransmisor hacia las neuronas que lo necesitan. De esta forma se cumple el aporte de esta sustancia con la consecuente mejoría de los síntomas motores y cognoscitivos. La otra posibilidad es que los fragmentos de médula suprarrenal estén ejerciendo una acción neurotrófica sobre las neuronas dopaminérgicas que aún están intactas en los pacientes y que por lo tanto ese factor de crecimiento estimula la producción de dopamina en estas fibras.

En cuanto al injerto de SN se ha sugerido que este tipo de tejido produce cambios fisiológicos que son consistentes con la idea de que está funcionando de forma similar a las neuronas normales de la sustancia nigra. El injerto es menos efectivo que la sustancia nigra normal y no todos los déficits de conducta producidos por lesiones en la SN pueden ser recuperados por un

solo tipo de injerto. Algunas de las limitaciones en la eficacia del injerto de SN puede deberse a una retroalimentación incompleta de la actividad neuronal de la SN. El injerto de SN produce catecolaminas las cuales entran al tejido cerebral huésped y forman sinápsis con las neuronas huéspedes. Posiblemente, la incapacidad del injerto de SN para influir en las funciones del circuito complejo podría ser debido a la ausencia de más circuitos neuronales sutiles.

Los efectos terapéuticos del trasplante suprarrenal podrían entonces estar basados en mecanismos químicos, mientras que, el trasplante de SN podría estar ejerciendo su acción a través de mecanismos de conexión sináptica. Estudios morfológicos y electrofisiológicos (Bjorklund y col., 1987) han mostrado que el trasplante de SN puede establecer conexiones eferentes sinápticas muy extensas con áreas previamente denervadas e integrarse parcialmente con el circuito neural receptor.

La ausencia de efectos observada después de los trasplantes adrenales fetales probablemente sea debido a que en la etapa gestacional de 13 semanas se ha identificado que la mayor parte de las células cromafines se encuentran en la corteza y en las técnicas quirúrgicas se implanta principalmente células medulares.

Es posible entonces, que en la recuperación que se observa después del trasplante intervengan una multitud de mecanismos tróficos, neuroquímicos y sinápticos que permiten que el tejido

transplantado promueva el funcionamiento del cerebro receptor y su recuperación.

Estos datos indican, que en los pacientes con trasplante de SN se podría observar un efecto más específico (i.e. Únicamente aspectos específicos de la sintomatología motora); mientras que en los pacientes con trasplante de médula adrenal, debido a la gran cantidad de neurotransmisores que éstas secretan, el efecto sean más generalizado (i.e. sobre el dolor, sintomatología cognoscitiva y síntomas motores). Se observó la existencia de un factor temporal ya que este efecto se observa hasta aproximadamente 6 meses en el grupo AA, mientras que en el de SN el efecto se observa 15 días después de la cirugía.

Esta heterogeneidad en la respuesta al trasplante nos hace pensar en la necesidad de identificar variables que están asociadas con una buena respuesta a la cirugía.

Es de gran importancia tener en cuenta todas las variables que intervienen en la respuesta diferencial a la cirugía como por ejemplo: el tipo de Parkinson, su severidad, y la severidad de los signos específicos de la enfermedad, la tasa de deterioro, la calidad y el tiempo que dura el efecto del tratamiento con levodopa, la edad del paciente y el tipo y calidad del trasplante que recibe así como el lugar en el que éste se coloca. El análisis detallado de los síntomas motores y cognoscitivos de los pacientes, así como el trabajo conjunto con la investigación básica ayudará a determinar cuáles son los patrones clínicos distintivos de los individuos que responden a

este tipo de cirugía además de ayudar a comprender la patofisiología y la neuroquímica de la EP.

Se sugiere aumentar el número de sujetos a los que se les realiza el trasplante con el fin de tener estudios más detallados de la sintomatología motora y cognoscitiva que ayuden a determinar las características que promueven o limitan la recuperación.

En el futuro será importante trabajar en el desarrollo de tejidos alternativos para el trasplante que no tengan los peligros inherentes al uso del propio tejido del paciente o de tipo fetal extraño. Los trasplantes neurales como una herramienta terapéutica pueden depender del desarrollo de las células cultivadas o de la ingeniería genética celular que son capaces de la síntesis de factores tróficos o del desarrollo de líneas de células alternativas para las neuronas que se degeneran en el SNC. Otra aproximación para la restauración de la función neural en desórdenes degenerativos o trastornos asociados a trauma es implantar células que sean capaces de liberar factores tróficos en áreas cerebrales con daño. Otra alternativa podría ser el co-injerto de células embrionarias con otras células inmaduras. En futuros estudios el co-injerto de tejido mesencefálico fetal y de tejido estriatal puede ser utilizado para: a) Estimular el desarrollo de injerto de neuronas de DA y síntesis de DA. y/o b) Promover el crecimiento de fibras del injerto DA.

## 7. REFERENCIAS

1. Abstracts IIIrd int Symp Neural Transplantation. Neural Transplantation: from Molecular Basic to Clinical Application. Cambridge, VK, August 6-11, 1989, in: Restorative Neurol and Neurosci (1989) 1 & 2.
2. Adams RD, Victor M. Degenerative disease of the nervous system. Principles of Neurology. New York: McGraw-Hill, 1985: 859-901.
3. Albert ML, Reidman RG, Willis AL. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1974;371:121-130.
4. Allen GS, Burns S, Tulipan NB, Parker Ra. Adrenal medullary transplantation to the caudate nucleus in Parkinson's disease. Initial clinical results in 18 patients. Arch. Neurol 46 (1989) 487-491.
5. Alpert, M., Martin, C., Welkowitz, J., Brozgold, A. The interaction between depression and flat affect in Parkinson's disease. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 1988; 30
6. Alpert ML. simple test of visual neglect. Neurology 1973;23:658-664.
7. American Association of Neurosurgeon Report on Brain Autograft in Parkinson's Disease. Abstracts IIIrd int Symp Neural Transplantation. Neural transplantation: from Molecular Basic to Clinical Application. Cambridge, VK, August 6-11, 1989, in: Restorative Neurol and Neurosci (1989) 1 & 2.
8. Ardila A, Ostrosky F, Canseco E. Esquema de diagnóstico neuropsicológico. Colombia: Universidad Javeriana, 1981.
9. Ardila, A. Ostrosky-Solis, F. Daño Cerebral: Un enfoque Neuropsicológica. Trillas, México. 1990.
10. Backlund EO, Grandberg PO, Hamberger B, et al. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in Parkinsonism: First clinical trials. Journal of Neurosurgery 1985;62:169-173.
11. Bayles, K., and Kaszniak, A. Communication and cognition in Normal Aging and Dementia, Little, Brown and Company, Boston. 1987.
12. Bayles, K., and Tomoeda, C. Confrontation naming impairment in dementia. Brain and Language. 1983;19:98-114.
13. Bankiewicz KS, Plunkett RK, Jacobowitz DM, Kopin IJ, Perese KA, Oldfield EH. Sprouting of host dopaminergic fibers into the

caudate nucleus after solid tissue implantation or injury in MPTP-induced parkinsonian monkeys. Abstr Ann Meet Amer Assoc Neurol surg, Toronto 1988.

14. Beck AT, Beck RW. Screening depressed patients in family practice: a rapid technique. Postgraduate Medicine 1972;52:81-85.

15. Benecke, R., Rothwell, J., Dick, J., Day, B., and Marsden, C. Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. Brain. 1986;109:739-757.

16. Benson, D.F. Parkinsonian dementia: Cortical or subcortical? Advances in Neurology. 1984;40:235-241.

17. Benton, A. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. Neuropsychologia. 1968;6:53-60

18. Benton, A. The Revised Visual Retention Test, Psychological Corporation, New York. 1974.

19. Benton, A., Hamsher, K., Varney, N., and Spreen, O. Contributions to Neuropsychological Assessment, Oxford University Press, New York. 1983.

20. Best, C., and Taylor, N. The Physiological Basis of Medical Practice, Williams and Wilkens, Baltimore, MD. 1966

21. Birkmayer, W., Riederer, P., and Youdin, M. Distinction between benign and malignant type of Parkinson's disease. Clinical Neurology and Neurosurgery. 1979; 81:158-164

22. Bjorklund A, Dunnett SB, Steveni U, Lewis ME, Iversen SD. Re-innervation of the denervated striatum by substantia nigra transplants: functional consequences as revealed by pharmacological and sensorimotor testing. Brain Research 1980;199:307-333.

23. Blonder, L., Gur, R., Saykin, A., and Gur, R. Regional neuropsychological functioning in hemiparkinsonism. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 1987;9:65.

24. Bodis-Wollner, L., Harnois, C., Bobak, P., and Mylin, L. On the possible role of temporal delays of afferent processing in Parkinson's disease. Journal of Neural transmission S.1987;19:243-252.

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

26. Boller F., Mizutani T., Roesman U., Gambetti P. Parkinson disease, dementia, and alzheimer disease: Clinicopathological correlations. Annals of Neurology 1980;7:329-335.

27. 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.
28. Borod J, Alpert M, Martin C, Diller L, Lieberman A. A preliminary comparison of flat affect schizophrenics and brain damaged patients on measures of affective processing. Journal of Communication Disorders 1989;22: 93-104
29. Botez M., and Barbeau, A. Neuropsychological findings in Parkinson's disease: A comparison between various tests during long-term levodopa therapy. International Journal of Neurology 1975;10:222-229.
30. Bowen F., and Yahr M. Behavioral alterations in patients with basal ganglia lesions. In Yahr, M. (Ed). The basal ganglia, Raven Press, New York 1976, pp. 169-180
31. Bowen F., Brady E., and Yahr M. Short and long range studies of memory, intelligence, and perception in Parkinson patients treated with levodopa. In Siegfried (ed.), Parkinson's disease: Rigidity, Akinesia, and Behavior. 1973 V.2, Hans Huber, Bern, pp. 315-315.
32. Bowen F., Burns M., Brady E., and Yahr M. A note on alterations of personal orientation in parkinsonism. Neuropsychologia 1976;14:425-429
33. Bowen F., Hoehn., and Yahr M. Cerebral dominance in relation to tracking and tapping performance in patients with parkinsonism. 1972;22:32-39
34. Bowen F., Kamienny R., Burns M., and Yahr M. Parkinsonism: Effects of Levodopa treatment on concept formation. Neurology 1975;25:701-704.
35. Brooks D., Nad Frackowiak R., PET and movement disorders. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry special supplement. 1989. pp 68-77.
36. Brown R and Marsden C., Visuospatial function in Parkinson's disease. Brain 1986;109:987-1002.
37. Brozgold A., The objective measurements of facial expression in patients with right brain damage and parkinson's disease. Unpublished doctoral dissertation, City University of New York. 1988.
38. Buck R., and Duffy R. Nonverbal communication of affect in brain-damage patients. Cortex 1980;16:351-362.
39. Chouza C., Romera S., Laguardia G., Pou G., Lorenzo J., Flores M., Wozniak A., Feres S., Caamano J., and Schroeder A. Hemiparkinsonism: Clinical, neuropsychological and tomographical



studies. *Advances in Neurology* 1984 (Vol. 40) Raven press, New York. pp 415-425.

40. Cools A., Van Den Bercken J., Horstink M., Van Spaendonck K., and Berger H. Cognitive and motor shifting aptitude disorder in parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1984;47:443-453.

41. Cummings J., and Benson D. Subcortical Dementi: Review of an emerging concept. *Archives of Neurology*. 1984;41:874-879.

42. Cummings J., Darkins A., Mendez M., Hill M., and Benson D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*. 1988;38:680-684.

43. Dakof G., and Mendelsohn G. Parkinson's disease: The psychological aspects of a chronic illness. *Psychological Bulletin*. 1986;99:375-387.

44. Danielczyk W. Various mental behavioral disorders in Parkinson's disease, primary degenerative senile dementia, and multiple infarction dementia. *Journal of Neural Transmission*. 1983;56:161-176.

45. Danta G., and Hilton R. Judgment of visual vertical and horizontal in patients with parkinsonism. *Neurology* 1975;25:43-47.

46. Darley F., Brown J., and Swenson W. Language changes after neurosurgery for Parkinsonism. *Neurology* 1975;25:43-47.

47. De Lancey Horn D. Performance on delayed response tasks in patients with Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1971;34:192-194.

48. de la Monte S., Well S., Hedley-Whyte E., and Growdon J. Neuropathological distinction between Parkinson's dementia and Parkinson's plus Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 1989;26:309-320.

49. Delis D., Dierenfield L., Alexander M., Kaplan E. Cognitive fluctuations associated with the on-off phenomenon in parkinson disease. *Neurology* 1982;32:1049-1052.

50. Delis D., Kramer J., Kaplan E., and Ober B. California Verbal Learnig Test, Manual, Psychological Corporation, New York. 1987.

51. Della Sala S., Di Lorenzo G., Giordana A., and Spinnler H. Directional forecast: A specific visuo-spatial impairment of parkinsonians? *Journal of Neurology, neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:1258-1265.

52. Diferenfeld L., Albert M., Volicer L., Langlais P., Marquis J., and Kaplan E. Parkinson's disease: The possible relationship

of laterality to dementia and neurochemical finding. Archives of Neurology 1984;41:935-941.

53. Darley F, Brown J, Swenson W. Language changes after neurosurgery for Parkinsonism. Brain and Language 1975;2:65-69.

54. De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. Cortex 1978;14:41-49.

55. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington: American Psychiatric Association, 1980:205-224.

56. Donchin E., Tueting P., Ritter W., Kutas H. y Heflfloy E., On the independence of the CNV and the P300 components of the human averaged evoked potential. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1975;38:449-461.

57. Donchin E., Ritter W. y McCallum C. Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. In E. Callaway, P. Tueting and Koslow SH. New York: Academic, 1978:349-441.

58. Donchin E. Surprise!... Surprise? Psychophysiology 1981; 18:493-513.

59. Dubois B. Neuronal basis of cognitive changes in parkinson's disease. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 1989;11:96.

60. 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.

61. Dunnett SB, Bjorklund A, Stenevi U, Iversen SD. Grafts of embryonic substantia nigra reinnervating the ventrolateral striatum ameliorate sensorimotor impairments and akinesia in rats with 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. Brain Research 1981;229:209-207.

62. Dunnett SB, Bjorklund A, Stenevi. Dopamine-rich transplants in experimental parkinsonism. Trends in Neuroscience 1983; 6: 266-270.

63. Duvoisin R. Etiology of parkinson's disease: Current concepts. Clinical Neuropharmacology 1986;9:s3-s11.

64. El-Awar M., Becker J., Hammond K., Nebes R., and Boller F. Learning deficit in parkinson's disease: comparison

65. 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.

66. Flowers K, and Robertson C. The effects of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1985;48:517-529.

67. Flower K., Pearce I., and Pearce J. Recognition memory in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1984;47:1174-1181.

68. Folstein M., Folstein S., and McHugh P. "Mini-Menta State". A practical method for grading the mental state of patients for the clinical. Journal of Psychiatry Research. 1975;12:189-198.

69. Freed WJ, Morihisa JM, Spoor E, Hoffer BJ, Olson L, Seiger A, Wyatt RJ. Transplanted adrenal chromaffin cells in rat brain reduce lesion-induced rotational behavior. Nature 1981;292:351-352.

70. 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 & Psychiatry 1983;18:1205-1267.

71. Freed WJ. Substantia nigra graft and Parkinson's disease: from animal experiments to human therapeutic trials. Restorative Neurology and Neuroscience 1991;3:109-134.

72. Freed WJ. Abstracts IIRd int Symp Neural Transplantation. Neural Transplantation: from Molecular Basic to Clinical Application. Cambridge, UK, August 6-11, 1989, in: Restorative Neurol and Neurosci (1989) 1 & 2.

73. Freedman M., Albert ML. Subcortical dementia. In: Fredericks JA, ed. Handbook of Clinical Neurology. Vol. 46. Clinical Neuropsychology. Amsterdam: Elsevier, 1985:1049-1052.

74. Freedman M., and Oscar-Berman M., Selective delayed response deficits in Parkinson's and Alzheimer's disease. Archives of Neurology. 1986;43:886-890.

75. Freedman M., Rivoira P., Butters N., Sax D., and Feldman R. Retrograde amnesia in Parkinson's disease. Le journal canadien des Sciences Neurologiques. 1984;11:297-301.

76. Frith C., Bloxham C., and Carpenter K. Impairment in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1986;49:661-668

77. Garron, D., Klawans, H., and Narin, F. Intellectual functioning of persons with idiopathic parkinsonism. Journal of Nervous and Mental Disorders. 1972;154:445-452.

78. Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neuropathologica* 1984;64:43-54.  
Gilbert G. Familial spasmodic torticollis. *Neurology*. 1976;27:11-13.
79. Girotti F., Carella F., Pia Grasi M., Soliveri P., Marano R., and Caraceni T. Motor and cognitive performance of parkinson's patients in the on and off phases of the disease. *Journal of Neurology, Neusurgery and Psychiatry*. 1986;49:657-660
80. Goetz C, Olanow W, Koller W. Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease. *N. Engl J Med* 320 (1989) 337-341.
81. Goldeberg G., Wimmer A., Auff E., and Schnabert G. Impairment of motor planning in patients with Parkinson's disease. Evidence from ideomotor apraxia. *Journal of Neurology, Neusurgery and Psychiatry*. 1986; 49:1266-1272.
82. Goodlass H. y Kaplan E. Assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia, Lea y Febiger 1972.
83. Goodin D.S., Squires K.C., Henderson B.H. y Starr A., Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephy. Clin. Neurophysiol*. 1978;44:447-458.
84. Goodin DS., Amonoff MJ, Electrophysiological differences between subtypes of dementia. *Brain* 1986;109:1103-1113.
85. Gordon E., Kraihic C., Harris A., Meares R., y Howson A. The differential diagnosis of dementia using P300 latency. *Biological Psychiatry* 1986;21:1123-1132.
86. Gotham A., Brown R., and Marsden C. "Frontal" cognitive function in patients with parkinson's disease "on" and "off" levodopa. *Brain*. 1988;111:299-321.
87. Hakim AH, Mathieson G. Dementia in Parkinson's disease: A neuropathological study. *Neurology* 1977;29:1209-1214.
88. Halgren E., Squires N., Wilson C., Rohrbaugh J., Bad T. y Crandal P. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events, *Science* 1980;210:803-805.
89. Halstead W. Brain and Intelligence. University of Chicago press. Chicago.
90. Hasher L., and Zacks R. Automatic and effortful processes in memory. *Journal of experimental Psychology: General*. 1979;108: 356-388.

91. Hietanen M., Teravainen H. Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurological Scandinavica*. 1986;73:151-159.

92. Hillyard SA, y Kutas M. Electrophysiological of cognitive processing. *Annual Reviews of Psychology* 1983;34:33-61.

93. Hillyard SA., y Picton TW. Electrophysiological of cognition, *Handbook of Physiology*. The nervous system V. Ed.Plum American Physiology society, 1987.

94. Hillyard SA., y Woods DL, Electrophysiological Analysis of human Brain Function in Gazzaniga M.S. (Ed) *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Vol 2, Plenum Publishing corporation, 1979.

95. Hitchcock ER, Clough C, Hughes R, Kenny B. Embryos and Parkinson's disease. *Lancet* 1988;1 12/4.

96. Hoehn HM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442.

97. Horn S., Some psychological factors in Parkinsonism. *Journal of Neurology, Neusurgery and Psychiatry*. 1974;37:27-31.

98. Hovestadt A., de Jong G., and Meerwaldt J. Spatial disorientation as an early symptom of Parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37:485-487.

99. Huber S., Paulson G., and Shuttleworth E. Relationship of motor symptoms , Intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neusurgery and Psychiatry*. 1988;51:855-858.

100. Huber S., Shuttleworth E., Christy T., Chakerers D., Curtin A., and Paulson G. Magnetic Resonance Imaging in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neusurgery and Psychiatry*. 1989;52:1221-1227.

101. Huber S., Shuttleworth E., and Freidenberg D. Neuropsychological differences between the dementia of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Archives of Neurology*. 1989;46:1287-1291.

102. Huber S., Shuttleworth E., and Paulson G. Dementia en Parkinson's disease. *Archives of Neurology*. 1986;43:987-990.

103. Huber S., Shuttleworth E., and Paulson G., Bellchambers M., and Clapp L. Cortical and subcortical dementia: Neuropsychological diferences. *Archives of Neurology*. 1986;43:329-394.

104. Jiao A, Ding Y, Zhang W, et al. Adrenal medullary autografts in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1989; 321:

324-325.

105. Johnston V., y Holcomb P. Probability learning and the P3 component of the visual evoked potential in man. *Psychophysiology*. 1980;17:394-400.

106. Kaplan E., Goodglas H., and Weintrub S. The Boston Naming test, E Kaplan & H Goodglas Boston.

107. Karoum f., Chuang l., Eisler t., Calne d., lebowitz M., Quitkin F., Klein D., and Wyatt R. Metabolism of (-) deprenyl to amphetamine and methamphetamine may be responsible for deprenyl's therapeutic benefit: A biochemical assesment. *Neurology* 1982;32:502-509.

108. Kelly PJ, Ahiskog JE. van Hoerden JA, Carmichael SW, Stoddard SL, Bull GN. Adrenal medullary autograft transplantation into the striatum of patients with Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1989;64: 282-290.

109. Kutas MG y Hillyard SA. The lateral distribution of event-related potentials during sentence processing. *Neuropsychologia*. 1982;20:579-590.

110. Kutas MG., McCarthy y Donchin E. Augmenting mental Chronometry the F300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977;179:792-795.

111. Leenders K., Palmer A., and Quinn N. Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery, & Psychiatry*. 1986;49:853-860.

112. Lees A., and Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease: *Brain*. 1983; 106: 257-270.

113. Lesser R., Fahn S., Snider S., ste L., Isgreen W., and Barrett R. Analysis of the clinical problems in Parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology*. 1979;29:1253-1260.

114. Leverenz J., and Sumi M. Parkinson's disease in patients with Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*. 1986;43:662-664.

115. Lezak M. Neuropsychological assessment. Second edition. New York: Oxford University Press, 1983.

116. Lichter D., Corbett A., Fitzgibbon G., Davidson O., Hope J., Goddard G., Sharples K., and Pollack M. Cognitive and motor dysfunction in Parkinson's Disease. *Archives of Neurology*. 1988;45:854-860.

117. Lieberman A, Dziatclowsqui M, Kupersmith M, et al. Dementia in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1979;6:355-359.

118. Lieberman A, Ransohoff J, Berczeller P, et al. Neural and adrenal medullary transplants as a treatment for Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Trends Clin Neurol.* 1988;4: 1-15.

119. Lindvall O. Transplantation in to the human brain: Present status and future possibilities, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1989;Special suppl:39-54.

120. Lindvall O, Rehnström S, Brundin P. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol.* 1989; 46: 615-631.

121. Loranger A., Godell H., McDowell F., Lee J., and Sweet R. Intellectual impairment in Parkinson's syndrome. *Brain.* 1972;95:405-412.

122. Luria A. Higher Cortical Functions in Man. Basic Book, New York. 1966.

123. MacHugh P., and Folstein M. Psychopathology of dementia: Implications for neuropathology. In Katzman R. (ed), *Congenital and Acquired Cognitive Disorders*, Raven Press, New York. 1975 pp.169-180.

124. Meier M., and Story J. Selective Impairment of Porteus Maze Test Performance after right subthalamotomy. *Neuropsychologia.* 1967;5:181-189

125. Miller E. Possible frontal impairments in parkinson's disease: A test using a measure of verbal fluency. *British Journal of Clinical Psychology.* 1985;24:211-212

126. Mindham R. Psychiatric symptoms in parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1970;33:188-191

127. Money J. A Standardized Road Map Test of Direction Sense. Manual. Academic Therapy Publications, San Rafael. CA. 1976.

128. Madrazo I, Drucker-Colin R, Diaz 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.

129. Madrazo I, León V, Torres C, Aguilera M, Varela G, Alvarez F, Fraga A, Drucker-Colin R, Ostrosky F, Shkurovich S, Franco R. Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine* 1988;318:51.

130. Madrazo I, Franco-Bourland R, Ostrosky-Solis F. Neural transplantation (auto-adrenal, fetal nigral, and fetal adrenal) in Parkinson's disease. The Mexican experience. In: Dunnett S, Richards SJ (Eds) Neural transplantation: from molecular basic to clinical Application. Progress in Brain Research, Elsevier, Amsterdam, 1990, in press.

131. Marsh G., and Markham C. Does Levodopa alter depression and psychopathology in Parkinsonism patients? Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 1973;36:925-935.

132. Martilla R, and Rinne U. Dementia in Parkinson's disease. Acta Neurological Scandinavica. 1976;54:431-441.

133. Mata N., Durovini K., Wilson M., and Young A. New form of familial Parkinson-dementia syndrome: Clinical and pathologic findings. Neurology 1983;33:1439-1443.

134. Matison R, Mayeux R, Rosen J, Fahn S. Tip of the tongue phenomenon in Parkinson's disease. Neurology 1982;32:567-570.

135. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In Bellak, L., and Karasu T. (eds.), Geriatric Psychiatry, Grune & Stratton, New York, 1976; pp 77-121.

136. Mayeux R., Stern Y., Cote L, And Williams J. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. Neurology. 1984;34:642-646.

137. Mayeux R., Stern Y., Rosen J., and Benson D. Is "Subcortical Dementia" a recognizable clinical entity? Annals of Neurology. 1983;14:278-283.

138. Mayeux R., Williams J., Stern Y., and Cote L. Depression and Parkinson's disease. In Hassler R, and Christ J. (eds.), Advances in Neurology: Vol.40. Parkinson-Specific Motor and Mental Disorders, Role of the Pallidum: Pathophysiological, Biochemical and Therapeutic Aspects, Raven Press, New York, pp.241-250.

139. McFie, J. Psychological effects of stereotaxic operations for the relief of parkinsonian symptoms. Journal of Mental Science 1960;106:1512-1517.

140. Molina H. Neurotransplantation in Parkinson's Disease. The Cuban Experience, Restor. Neurol. Neurosc., 1990;1:164.

141. Molina H. Fetal Transplants: the Cuban Experience. Abstracts IIIrd Int Symp Neural Transplantation. Neural Transplantation: from Molecular Basic to Clinical Application. Cambridge, VK, August 6-11, 1989, in: Restorative Neurol and Neurosci (1989) 1 & 2.



142. Money J. A Standardized Road Map Test of Direction Sense. Manual. Academic Therapy Publications, San Rafael. CA. 1976.
143. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982;32:133-137.
144. Millaruelo AJ, Nieto-Sampedro M, Cotman CW Cooperation Between nerve growth factor and laminin or fibronectin in promoting sensory neuron survival and neurite outgrowth. *Dev Brain Res* 38 (1988) 219-228.
145. Mueller P. Parkinson's Disease: motor-speech behavior in a selected group of patients. *Folia Phoniatrica*. 1971;23:333-346.  
Nelson H. A modified card-sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*. 1976;12:313-324.
146. Nishino H, Ono T, Shibata R, Kawamata S, Watanabe H, Shiosaka S, Tohyama M, Karadi Z. Adrenal medullary cells transmute into dopaminergic neurons in dopamine-depleted rat caudate and ameliorate motor disturbances. *Brain Res* 1988; 445:325-337.
147. Okada YC, Kaufman J y Williamson SL. The Hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*. 1983;55:417-426.
148. 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.
149. 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*. 197-214, Plenum Press.1989.
150. Ostrosky-Solis F., Madrazo I., Ardila A., Autotransplante Cerebral en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson: Efectos Neuropsicológicos. *Gaceta Médica Mexicana*. En Prensa
151. 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.
152. Ostrosky F., Quintanar L., Meneses S., Canseco E., Navarro E., Ardila A. Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural. *Revista de Investigacion Clinica* 1986;38:37-42.
153. Ostrosky F, Ardila A. Detection of Brain damage: Neuropsychological Assessment in a Spanish Speaking Population. *International Journal of Neuroscience*. En prensa.

154. Obler L., and Albert M. Language and aging: A neurobehavioral analysis. In Beasley, D., and Davis, G (Ed), Aging: Communication Processes and Disorders, Grune & Stratton, New York. 1976. pp 107-121.
155. Penn RD, Goetz CG, Tanner CM, et al. The adrenal medullary transplant operation for Parkinson's disease: clinical observations in five patients. Neurosurgery 1988; 22: 999-1004.
156. Perlow MJ. Brain grafting as a treatment for Parkinson's disease. Neurosurgery 1987;20:335-342.
157. Perlow MJ, Fredd WJ, Haffer BJ, Seiger A, Olson L, Wyatt RJ. Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine systems. Science 1979; 204:643-645.
158. Perret E., Kohenof M and Siegfried J. Influences de lesions thalamiques unilaterales sur les fonctions intellectuelles, mnésiques et d'apprentissage de malades parkinsoniens. Neuropsychologia. 1969;7:78-88.
159. Peters J., Billinger T., y Knott J. Event-related potential of brain (CNV and P300) in a paired associated learning paradigm. Psychophysiology. 1977;14:579-585.
160. Pillon B., Dubois B., Lhermitte F and Agid Y. Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. Neurology. 1986;36:1179-1185.
161. Pirozzolo FJ, Hansch C, Hottimer JA. Dementia in Parkinson's disease: Neuropsychological analysis. Brain and Cognition 1982;1:71-83.
162. Polich J., Ehlers C., Otis S., Mandell AJ., Boom Fe., P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementia illness. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1986;63:133-144.
163. Polich J., Howard L. y Starr A. P300 correlates with digit span. Psychophysiology. 1983;20:665-669.
164. Portin R., Raininko R., Rinne UK. Neuropsychological disturbances and cerebral atrophy determined by computerized tomography in Parkinsonism patients with long-term levodopa treatment. Advances in Neurology 1984;40:219-227.
165. Portin R., Raininko R., and Rinne U. Neuropsychological disturbances and cerebral atrophy determined by computerized tomography in parkinsonian patients with long-term levodopa treatment. Advances in Neurology. 1984;40:219-227.

166. Procter F., Riklan M., Cooper I., and Teuber H. Somatosensory status of parkinsonian patients before and after chemothalamectomy. *Neurology*. 1963;906-912.

167. Rafael R., Inhoff A., Friedman J., and Berstein E. Programming and execution of sequential movements in parkinson's disease. (In press).

168. Rafael R., Posner M., Walsker J., and Friedrich F. Cognition and the basal ganglia. *Brain*. 1984;107:1093-1094.

169. Raskin S, Borod C, Tweedy J. Neuropsychological aspect of Parkinson's disease. *Neuropsychology Review*, 1990;3:185-214.

170. Raskin S., Sliwinski M., and Borod J. Verbal fluency in parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1989;11:92.

171. Robins A. Depression in patient with parkinsonism: *British Journal of Psychiatry*. 1976;128:141-145.

172. Rondot P., de Recondo J., Coignet A., and Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-Dopa. *Advances in Neurology*. 1984;40:259-269.

173. Ross E. Modulation of affect and nonverbal communication by the right hemisphere. In Mesulam, M-M (ed), *Principles of Behavioral Neurology*, F.A., Davis, Philadelphia, PA. 1985. pp 239-257.

174. Riklan M, Levita E. Psychological studies of thalamic lesions in humans. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1970;150:251-265.

175. Roth W.T. How many late positive wave are there? 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.

176. Sagar H, Sullivan E., Gabrieli J., Corkin S., and Growdon J. Temporal ordering and short-term memory deficits in Parkinson's disease. *Brain*. 1988;111:185-206.

177. Sagar H, Sullivan E., Gabrieli J., Corkin S., and Growdon J. Remote memory function in alzheimer disease and Parkinson's disease. *Brain*. 1988;111:525-539.

178. Sahakian B., Morris R., Evenden J., Heald A., Levy R., Philpot M., and Robbins T. A comparative study of visuospatial memory and learning in alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain*. 1988;111:695-718.

179. Sanes J. Information Processing deficits in Parkinson's disease during movement. *Neuropsychologia*. 1985;23:381-392.

180. Sano M., Stern Y., Williams J., Cote L., Rosentstein R., and Mayeux R. Coexisting dementia and depression in parkinson's disease. *Archives of Neurology*. 1989;46:1284-1286.

181. Santamaria J., Tolosa E., and Valles A. Parkinson's disease with depression. *Neurology*. 1986;36:1130-1133.

182. Schwab RS, England AC, Peterson E: Akinesia in Parkinson's disease. *Neurology (Minneapolis)* 1959; 9:65.

183. Scott S., Caird M., and Williams R. Evidence for an apparent sensory speech disorder in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1984; 47:840-843.

184. 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.

185. Slaets JP., y Fortgens C. On the value of P300 Event-Potentials in the Differential Diagnosis of Dementia. *British Journal of Psychiatry* 1984;145:652-656.

186. Semmes J. Hemispheric specialization: A possible clue to mechanism. *Neuropsychologia*. 1968;6:11-26.

187. Simons R, Vaughan Hg, y Ritter W. The scalp topography of potentials in auditory and visual go, no go task. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 1977;43:864-875.

A. 188. Squires N. Squires., & Hillyard, Two varieties of long-latency positives waves voked by unpredictable auditory stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1975;38:387-400.

189. Spicer K., Robert K., and Lewitt P. Neuropsychological performance in Lateralized parkinsonism. *Archives of Neurology*. 1987;45:429-432.

190. Starkstein S., Leiguarda R., Gershan O., and Berthier M. Neuropsychological disturbances in parkinson's disease. *Neurology*. 1987;37:1762-1764.

191. Stern Y., and Langston J. Intellectual cahnges in patients with MPTP-induced parkinsonism. *Neurology*. 1985;53:1506-1509.

192. Stern Y., Sano M., Mayeux R. Comparisons of dementia and intellectual change in parkinson's and alzheimer disease. *Journal of Clinical And Experimental Neuropsychology*. 1987;9:66.

193. Stern Y., Mayeux R., Rosen J., and Irlson J., Perceptual motor dysfunction in Parkinson's disease: A deficit in sequential and predictive voluntary movement. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1983;46:145-151.

194. Sturb RL, Black FW. The mental status examination in neurology. Philadelphia: T.A. Davis Company, 1977.
195. Stutton S., Braren M., Zubin J. y John ER. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150:1187-1188.
196. Stutton, S. The specification of psychological variables in averaged evoked potentials experiment. In: Averaged Evoked Sullivan E., and Sagar H. Nonverbal short-term memory impairment in parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1988;11:36.
197. Sullivan E. Sagar H., Gabrieli J., Corkin S., and Crownd J. Different cognitive profiles on standard behavioral test in parkinson's disease and Alzheimer's disease. 1989;11:799-830.
198. Talland G. Cognitive function in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and mental Disease*. 1964;135:195-206.
199. Potentials: methods, results and evaluations, E. Donchin & D. B. Lindsay (eds). Washington, D.C.: US Govt. Printing Office, 1969, p.237-262.
200. 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.
201. Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang, AE. Parkinson's disease: Cognitive changes in relation to treatment response. *Brain* 1987;110:35-51.
202. Tedroff J., Aquilonius S., Hatving P. Monoamine re-uptake sites in the human brain evaluated in vivo by means of PET: The effects of age and Parkinson's disease. *Acta Neurological Scandinavica*. 1988;77:192-201.
203. Teuber H., and Proctor F. Some effects of basal ganglia lesions in subhuman primates and man. *Neuropsychologia*. 1964;2:85-93.
204. Teuber H., and Mishkin M. Judgment of visual and postural vertical after brain injury. *Journal of Psychology*. 1954;38:161-175.
205. Todes C., and Less A. The pre-morbid personality of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1985;48:97-100.
206. Tweddy J., Langer K., and McDowell F. The effect of semantic relations on the memory deficit associated with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuropsychology*. 1982;4:235-247.
207. 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.

208. Uniated Parkinson Fpundation Report on Brain Autograft in Parkinson's Disease. Abstracts IIIrd int Symp Neural Transplantation. Neural transplantation: from Molecular Basic to Clinical Application. Cambridge, VK, August 6-11, 1989, in: Restorative Neurol and Neurosci (1989) 1 & 2.

209. Unified Rating Scale for Parkinson's Disease. National Society of Neurosurgery, 1988.

210. Unsicker K, Rieffert B, Ziegler W. Effects of cell culture condition, nerve growth factor, dexamethasone and cyclic AMP on adrenal chromaffin cells in vitro. In Eranko O, Soinila S, Paivarento H, eds. Histochemistry and cell biology of autonomic neurons, SIF cells, and Paraneurons. New York: Raven Press;1980:51-59.

211. Villardita T, Smirni P, Le Pera F, Zappala G, Nicoletti F. Mental deterioration, visuoperceptive disability and constructional apraxia in Parkinson's disease. Acta Neurologica Scandinava 1982;66:112-120.

212. Wade J., Taylor M., Kasprtsin A., Rosenberg S., and Fiducia D. Biological Psychiatry. 1987;22:393-395.

213. Warburton J. Memory disturbance and Parkinson syndrome. British Journal of Medical Psychology. 1967;40:169-171.

214. Wechsler D, Stone C. Wechsler Memory Scale. New York: Psychological Corporation, 1945.

215. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, Manual, Psychological corporation, New York. 1981

216. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligencia Scale-Revised, Manual, Psychological corporation, New York. 1987.

217. Weingartner H., Burns S., Diebel R, and LeWitt P. Cognitive impairments in Parkinson's disease: Distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. Psychiatry Research. 1984;11:223-235.

218. Wepman J., Morency A., and Sidle M. Visual Discrimination Test. Language Research Associates, Chicago.

219. Whitehouse P. The concept of subcortical and cortical dementia: Another look. Annals of Neurology. 1986;19:1-6.

220. Whitehouse P., Hedreen J., White C., and Prince D. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. Annals of Neurology. 1983;13:243-248.

221. Wilson R., Kaszniak A., Klawans H., and Garron D. High speed memory scanning in parkinsonism. Cortex. 1980;16:67-72

222. Wood CC., Allison T, Goff WR, Williamson PD. y Spencer DD. On the neural origin of P300 in man. Progress in Brain Research 1980;54:51-56.

223. Wurtman RJ, Pohorecky LA, Baliga BS. Adrenocortical control of the biosynthesis of epinephrine and protein in the adrenal medulla. Pharmacological Review 1972;24:411-426.

224. Yurek D., John R., Sladek J. Dopamine cell replacement: Parkinson's disease. Neurology.1989;13:415-435.

225. Yingling C.D. & Hosbuchi,Y. A subcortical correlate of P300 in man. Electroencephalogr. Clin.Neurophysiol 1984;59:72-76.

226. Zung W. A self-rating scale of depression. Archives of General Psychiatry. 1965;12:63-70.