

11281

283



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**LA BIOPTERINA, LA GLUTAMINA, Y LOS
ACIDOS L-GLUTAMICO Y HOMOVANILICO
DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO COMO
MARCADORES BIOQUIMICOS DE LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS BIOMEDICAS**

ESPECIALIDAD FISILOGIA

P R E S E N T A :

RODOLFO ONDARZA ROVIRA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO D. F.

MARZO 1993



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

	Página
1.- Resumen	7
2.- Introducción	9
3.- Antecedentes	11
4.- Justificación	54
5.- Objetivos	54
6.- Material y Método	55
7.- Resultados	60
8.- Discusión	67
9.- Conclusiones	71
10.- Bibliografía	73
11.- Anexos (Tablas, gráficas, y escalas clínicas)	84

RESUMEN

El estudio del control motor en la Enfermedad de Parkinson, se basa principalmente en valoraciones de orden clínico, que dependen de la experiencia y subjetividad del examinador, las escalas clínicas usadas en esta enfermedad no son específicas y muestran primordialmente el grado de deterioro global y de dependencia del sujeto en las actividades cotidianas.

Se efectuaron pruebas de integración motora (PIM; para medición de temblor, rigidez y acinesia); y se determinó la concentración de ácido glutámico, glutamina, bipterina, y ácido homovanílico en líquido cefalorraquídeo (LCR) lumbar, en voluntarios sanos (VS) y en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP).

Las PIM son confiables ya que son medidas objetivas, y consistentes en los diferentes tipos de análisis tanto en VS como en los pacientes con EP, discriminando las alteraciones motoras de esta enfermedad, lográndose inclusive detectar trastornos motores no identificables clínicamente (rigidez y acinesia).

En forma global, la administración de Sinemet y de Akinetón no modificaron significativamente el temblor, la rigidez, ni la acinesia.

En relación a temblor, la frecuencia y la amplitud del temblor tienen un comportamiento diferente en cada mano del paciente con EP. Y la respuesta al Sinemet y al Akinetón puede ser diferente para cada mano y para cada uno de estos dos componentes del temblor en forma independiente, se demostró que el Sinemet puede incrementar el temblor en algunos pacientes. El temblor no se correlacionó ni con la rigidez ni con la acinesia, sugiriendo fisiopatología independiente. Siendo en forma objetiva, probablemente el temblor el último signo que en realidad se manifieste en el paciente con EP.

Aún cuando clínicamente no todos los pacientes cursaron con rigidez y acinesia, a todos se les detectó mediante las PIM; y ante una mayor rigidez, los enfermos tuvieron una mayor acinesia. La variabilidad del grado de acinesia fué mayor que para rigidez. El Sinemet y el Akinetón mejoraron la rigidez en forma significativa. En aproximadamente al 50% de los casos el Sinemet incrementó la acinesia, en los casos restantes la mejoró, en ambas instancias significativamente. Lo anterior indicaría que, existe una correlación entre rigidez y acinesia, pero con fisiopatología independiente, así como la existencia de subgrupos diferentes de pacientes con EP.

Los marcadores bioquímicos en el LCR específicos para EP fueron la bipterina y la glutamina. Se determinó como marcador del grado de severidad de la EP al ácido glutámico.

Los pacientes que se deterioraron con los fármacos, especialmente con el Sinemet, fueron aquellos que se encontraban en mejores condiciones clínicas.

Factores pronósticos de la respuesta al Sinemet fueron: pacientes en los que se encuentre una correlación positiva entre el ácido glutámico y la rigidez, y entre la glutamina y la acinesia.

De manera preliminar, este estudio logró determinar subgrupos diferentes de pacientes con EP, marcadores bioquímicos específicos para la misma, un marcador del grado de severidad de la enfermedad, sugiere mecanismos fisiopatológicos, para los signos cardinales de la EP, muestra efectos deletéreos de fármacos comúnmente empleados, encuentra factores pronósticos de respuesta a fármacos, y sugiere la forma de encontrar indicaciones precisas para el tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

INTRODUCCION

La Enfermedad de Parkinson (EP) fué reportada por primera vez por James Parkinson en 1817. Este autor describió este padecimiento como un conjunto de manifestaciones clínicas entre las que principalmente han sido estudiadas el temblor, la rigidez y la bradicinecia

La EP no se trata de una entidad única, es un síndrome resultante de la interacción de diferentes factores etiológicos sobre una región anatómica común. Muchas entidades clínicas, actualmente diferenciadas de la EP fueron inicialmente confundidas con esta última. Se trata de un padecimiento variable en su forma de presentación y en su progresión; y actualmente se sugiere que existen subgrupos de la misma.

Desde el punto de vista clínico, la EP pertenece al grupo de las enfermedades extrapiramidales. Para que un padecimiento pueda ser incluido dentro de este rubro, debe poseer una o varias de las características siguientes: a) movimientos involuntarios, b) cambios en el tono de los músculos esqueléticos, c) pobreza de movimientos, y d) disminución de los movimientos automáticos.

Las entidades clínicas más comunes entre las enfermedades extrapiramidales son las correspondientes al "síndrome parkinsoniano", ó "parkinsonismo"; términos que engloban a múltiples patologías que tienen una manifestación clínica similar.

La clasificación nosológica (Barbeau) de las diversas formas de parkinsonismo se expone a continuación:

Tipo I: Post-encefálico

Tipo II: Idiopático

- A. Con predominancia de temblor
- B. Con predominancia de rigidez y acinecia

Tipo III: Familiar

A. Parkinsonismo asociado con enfermedades autosómico dominantes

1. Temblor esencial-parkinsonismo relacionado
2. Atrofia olivo-ponto-cerebelosa - parkinsonismo relacionado
3. Depresión-parkinsonismo relacionado
4. Parkinsonismo familiar con neuropatía periférica

B. Parkinsonismo con un patrón autosómico recesivo

1. Síndrome acinecia-rigidez familiar
2. Síndrome temblor recesivo familiar
3. Síndrome parkinsonismo juvenil familiar
4. Atrofia olivo-ponto-cerebelosa con deficiencia recesiva de GDH

Tipo IV: Sintomático

A. Parkinsonismo con atrofia de múltiples sistemas

1. Parálisis supranuclear progresiva (Síndrome de Steele-Richardson-Olszewski)
2. Síndrome de Shy-Drager

3. Complejo Parkinson-demenia de Guam

B. Parkinsonismo con factores desencadenantes conocidos

1. Inducido por manganeso
2. Inducido por fármacos (e.g. reserpina, fenotiacinas, metoclopramida).
3. Inducido por MPTP y otras piridinas
4. Inducido por monóxido de carbono

C. Parkinsonismo inducido mecánicamente

1. Trauma
2. Lesiones ocupativas

La EP se encuentra clasificada como parkinsonismo Tipo II, y es la patología más frecuente dentro del síndrome parkinsoniano.

Por otra parte, dado que la EP es una enfermedad de comienzo insidioso, desarrollada después de un largo período de funcionamiento nervioso normal, y con un curso evolutivo gradualmente progresivo a lo largo de muchos años; ha sido designada como una enfermedad degenerativa del sistema nervioso.

Dentro de estas enfermedades degenerativas, la EP ocupa un sitio dentro del "síndrome de desarrollo gradual de anomalías de la postura y del movimiento". Otras enfermedades enmarcadas en este síndrome son la degeneración estriato-nigral, la parálisis supranuclear progresiva, la distonía musculorum deformans (espasmo de torsión), la enfermedad de Hallervorden-Spatz, la tortícolis espasmódica y otras disquinesias localizadas, y el temblor familiar.

ENFERMEDAD DE PARKINSON

HISTORIA

La Enfermedad de Parkinson (EP) se conoce desde la antigüedad, aún cuando únicamente signos aislados de la misma fueron caracterizados, por ejemplo Galeno (138-201 D.C.), distinguió el temblor de reposo, aunque lo confundió con el temblor del alcoholismo crónico; la diferenciación entre el temblor de reposo y el temblor de acción la hizo Franciscus (Sylvius) de la Bõe (1614-1672). La tendencia a inclinar el tronco hacia adelante y la marcha festinante de la EP, fué mencionada inicialmente por Gaubius (1705-1780). La EP fué descrita por primera vez en 1817 por James Parkinson (1755-1824) (Parkinson, 1817), señalando las características clínicas de temblor involuntario, disminución de la fuerza muscular en las partes inactivas y aún apoyadas; con propensión a inclinar el tronco hacia adelante y a pasar de la marcha normal a otra más rápida, con indemnidad sensorial e intelectual. En su ensayo original no mencionó la rigidez o la lentitud de los movimientos, insistiendo demasiado en la disminución de la fuerza muscular. Además de estas características de la enfermedad, Parkinson describió también las alteraciones del lenguaje, constipación, tendencia a la caída, su naturaleza progresiva, alteraciones de sueño y la influencia de aferencias sensoriales sobre fluctuaciones transitorias de los signos de la enfermedad.

Dada la presencia del temblor en la EP, existió considerable confusión en su distinción con la esclerosis múltiple y fué Charcot (1879) quien diferenció el temblor de reposo del temblor de intención; añadiendo además al cuadro clínico la rigidez como una de las características cardinales de la enfermedad, además diferenció a la EP de la esclerosis múltiple (Weiner, 1983); es en 1867 cuando se inicia el empleo de la belladona en el manejo de la EP (Ordenstein y Charcot). Los cuerpos de Lewy fueron descritos en la neurona en 1912. De 1917 a 1928 se desencadenó la epidemia de encefalitis letárgica, cuyo estudio fué importante para caracterizar mejor al síndrome parkinsoniano. Las lesiones en la sustancia nigra no fueron reconocidos hasta los estudios de Tretiakoff en 1919. Bucy y Case (1939), practicaron la ablación cortical motora y premotora como tratamiento quirúrgico de la EP; mientras que Putnam (1938) y Walker (1952) realizaron sección de la decusación de las fibras del tracto piramidal; el manejo quirúrgico ablativo también fué efectuado por Meyers (1942) mediante sección de las fibras palidofugas. La introducción de alcaloides sintéticos se llevó a efecto en 1946. La aplicación de la cirugía estereotáxica en la EP dió comienzo de 1946 a 1957 (Spiegel, Narabayashi, Fénélon, Guiot, Cooper, Leksell). La afección de neuronas pigmentadas del tallo cerebral, diferentes a las de la sustancia nigra fueron apreciadas por Greenfield y Bosanquet en 1953 (Greenfield). En, 1959 se comenzó la investiga-

ción sobre el papel de la dopamina en los ganglios basales.

En 1960, Hornykiewicz señaló una relación entre la deficiencia dopaminérgica-estriatal y la EP (Ehringer). Una nueva era en el manejo de la EP fué marcada con la introducción de la L-dopa oral e intravenosa en 1961 (Birkmayer y Hornykiewicz, en Barbeu, 1986), y con el inicio de la terapia con dicho fármaco por Cotzias en 1967.

NEUROEPIDEMIOLOGIA

Se define a la neuroepidemiología, como el estudio de la distribución y de la dinámica de las enfermedades neurológicas en poblaciones humanas, así como de los factores que afectan esas características (Schoenberg).

Se estima que el parkinsonismo abarca del 1% al 2% de las enfermedades neurológicas.

De acuerdo con los estudios realizados por Kurland, 1 de 40 individuos se encuentran en riesgo de desarrollar la EP en el transcurso de su vida (Kurland, 1958; Duvoisin, 1984).

Los estudios epidemiológicos del síndrome parkinsonico, a partir de su etiología revisten problemas particulares, ya que este síndrome puede deberse a tumores u otras lesiones focales de los ganglios basales; ser secuela de la encefalitis de von Economo tipo A; exposición a diversas toxinas, tales como el manganeso ó el monóxido de carbono; ó deberse al uso de fármacos como las fenotiazinas.

La EP no tiene a la fecha una etiología plenamente identificada, y su fácil confusión con las patologías que ocasionan el síndrome parkinsonico, dificultan la interpretación de los estudios neuroepidemiológicos a este respecto.

Las causas de la EP parecen ejercer sus efectos en todo el mundo, sin embargo, existen diferencias raciales y geográficas.

Por otra parte, el inicio insidioso de los signos y síntomas de la EP pueden dificultar la determinación de la incidencia real de dicha enfermedad.

Un problema más con el que se enfrenta el clínico en el reconocimiento de la EP, se debe a que la sintomatología de esta enfermedad puede ser confundida incluso con los parámetros de normalidad de los grupos de edad avanzada; el llegar a establecer un diagnóstico preciso de EP depende además, del deseo del paciente y de sus familiares de ser adecuadamente atendido; y finalmente de la disponibilidad de centros especializados de atención de este padecimiento.

Incidencia

La incidencia mide la rapidez con la que ocurre una enfermedad, ó la frecuencia de adición de nuevos casos dentro de una población específica. Se calcula en base a un intervalo de tiempo, y a un lugar dado, y frecuentemente se expresa como el

número de nuevos casos de una enfermedad dada durante un período específico (usualmente un año), por 100 000 personas con riesgo de tener dicha enfermedad por vez primera por año.

La mayor parte de los casos con síndrome parkinsoniano (85.5%), sufren de EP idiopático (Van Wielink y Otero).

Ya que la incidencia varía notablemente en la EP de acuerdo con el grupo de edad estudiado, y debido también a las implicaciones etiológicas posibles para cada grupo de edad, es importante mencionarlo cuando esto es factible.

Después de los 30-40 años, la incidencia se incrementa con la edad hasta alcanzar un máximo alrededor de los 75 años de edad.

En México, en un estudio retrospectivo de 164 casos se encontró que el promedio de edad de los pacientes al inicio de los síntomas de EP fué de 59.57 años; perteneciendo el 84% de los casos al grupo de EP de etiología idiopática.

En Estados Unidos de América, se estudió la población de Rochester, Minnesota, cubriéndose de 1945 a 1979; este estudio mostró una incidencia de 16 a 21 nuevos casos de EP por 100 000 habitantes por año, sin que se encontrara un incremento de la incidencia de EP a través del período estudiado. Esto probablemente muestre que los factores causantes de la EP ya estaban presentes en el ambiente no industrializado (Rajput).

Prevalencia

La prevalencia, mide la frecuencia de todos los casos actuales de una enfermedad dentro de una población específica, y se calcula para un tiempo dado, y un lugar específico. Generalmente se expresa como una razón de prevalencia: el número de personas con una enfermedad dada, en un tiempo específico, por 100 000 personas con posibilidad de tener la enfermedad en el tiempo especificado.

De acuerdo a estudios llevados a cabo en Baltimore, parece ser que existe una mayor prevalencia de la EP entre la población blanca que entre la negra (125/21.4 casos/100 000 habitantes) (Kessler); sin embargo otros estudios efectuados en Mississippi no revelan diferencia significativa entre razas (Schoenberg).

Por otra parte, los grupos caucásicos al ser comparados con poblaciones orientales, han mostrado tener una mayor prevalencia de la EP (Harada).

La prevalencia calculada en Nueva Zelanda es de 106 por 100 000 habitantes y para Rochester de 157 por 100 000 habitantes (Pollock; Kurland, 1958).

En E.U.A., teniendo en consideración una población de 200 millones de habitantes, se ha calculado que existen aproximadamente 200 000 pacientes con EP, y que ocurren alrededor de 40 000 nuevos casos por año.

El U.S. Bureau of the Census, ha señalado que el grupo de personas con edad mayor ó igual a 65 años se incrementará de 25 millones en 1980 a 32 millones en el año 2000; por lo que se espera que el grupo de población en riesgo de adquirir la EP aumente notablemente.

Mortalidad

Los estudios sobre mortalidad, miden la frecuencia de muertes dentro de una población específica, la mortalidad se calcula para un intervalo de tiempo y lugar dados, y se expresa como las muertes debidas a una enfermedad por 100 000 personas en riesgo de morir por la enfermedad por año.

No existen estadísticas confiables de la mortalidad por EP.

Considerando a la EP como la causa principal de muerte, se ha encontrado en los E.U.A. que la mayor mortalidad sobreviene entre los 75 y los 84 años de edad (Schoenberg).

Las causas usuales de muerte son las mismas que en otras enfermedades crónicas incapacitantes, siendo la principal, en E. U. A. las enfermedades cardiovasculares (32.4%); los eventos cerebrovasculares ocupan el 15 % de las causas de muerte (Chandra).

La mortalidad calculada para los pacientes con EP, antes del advenimiento de la L-dopa fué hasta tres veces mayor que para los mismos grupos de edad de la población general (Hoen y Yahr). Sin embargo, de acuerdo con algunos autores este panorama ha cambiado, ya que estudios realizados en pacientes que fueron tratados con L-dopa se encontró una sobrevida de 4.5 años más que en los casos analizados de la época anterior al empleo de dicho fármaco (Hoehn 1983). Creemos que no obstante estos resultados, debemos ser cuidadosos en su interpretación, ya que es posible que el mejor diagnóstico y tratamiento de las enfermedades intercurrentes en los pacientes con EP hallan incrementado su sobrevida, quedando a discusión la contribución de la L-dopa a este respecto.

ETIOLOGIA

En muchas formas, la EP es un síndrome extrapiramidal que se ha estudiado mediante correlaciones realizadas entre los hallazgos neuropatológicos, sus alteraciones bioquímicas, y su respuesta a diferentes terapias. Desafortunadamente, la etiología de la EP permanece oscura.

Se han realizado recientemente, múltiples intentos para establecer la etiología de la EP (12).

Factores de riesgo

Idealmente, de los conocimientos que se adquieren de la EP, se deben llegar a encontrar medidas preventivas de la misma, e implementarlas entre la población; para poder llevar a efecto la prevención es indispensable la eliminación de sus causas y de sus factores precipitantes. Por lo tanto la identificación y el manejo de los mismos es muy importante, y es el problema crucial de la neuroepidemiología de la EP.

Actualmente, se piensa que la EP puede originarse en base a

cierta predisposición hereditaria, en conjunto con la exposición prolongada a diversos factores ambientales.

En cuanto a los factores ambientales, aún cuando uno de ellos en particular puede ser decisivo para la adquisición de la EP, la mayor parte de los casos parecen ser ocasionados por la combinación ó por el efecto acumulativo de factores relativamente menores, dentro de un marco de envejecimiento normal (Barbeau, 1986).

La neuroepidemiología contribuye a orientarnos sobre los posibles factores de riesgo para la adquisición de la EP.

Los factores de riesgo establecidos en la EP son: a) edad avanzada, éste es el factor de riesgo mayor y puede indicar que el proceso conducente a la EP es dependiente del tiempo, si no que de la edad misma, b) tabaquismo, c) personalidad premórbida especial, y d) EP en miembros de la familia.

Factores de riesgo más discutibles incluyen: a) traumatismo craneoencefálico, b) hipotensión arterial, c) constipación habitual, y d) sedentarismo.

La investigación que se ha realizado acerca de los factores de riesgo en la EP idiopática ha asumido que los factores ambientales tienen un papel de mayor importancia que los factores hereditarios.

Los factores ambientales operan a dos niveles: en el medio ambiente común (ciudad, pueblo, familia), ó en el ambiente específico del individuo; se cree que son estos últimos, los que tienen una importancia primordial en la EP, sin embargo, algunos autores han encontrado una mayor predisposición de la población rural en la adquisición de EP cuando la sintomatología se inicia antes de los 40 años (Rajput).

Estos factores, operando probablemente en el ambiente específico del individuo, parecen ejercer su acción de 20 a 30 años antes del inicio clínico de la EP; siendo por lo tanto, el riesgo para la exposición más alto entre los 30 a los 40 años.

En la población caucásica, el 2.5% de la población desarrolla clínicamente la EP, pero la población expuesta podría ser del 5 al 10% ya que algunas personas expuestas fallecen durante la etapa subclínica de la enfermedad (Marttila).

No ha sido claramente determinado hasta el momento ningún grupo de alto riesgo, por lo que posiblemente la exposición a dichos factores ambientales ocurra al azar.

Entre los posibles factores ambientales desencadenantes ó responsables de la EP, se mencionan a las infecciones, sean ó no de origen viral; y a los agentes tóxicos, ya sea ingeridos, inhalados ó incorporados al organismo por otras rutas, ó producidos por el organismo a partir de sustancias inactivas (Duvoisin, 1982; Langstone).

Factores de susceptibilidad genética

El estudio de la influencia hereditaria en la EP ha sido realizado a partir del siglo pasado con las investigaciones de Gowers (1893), (Duvoisin, 1986) quien refería que el 15% de sus pacientes contaban con una historia familiar positiva; a partir de entonces existen múltiples reportes relativos a la significan-

cia del papel genético en la etiología de la EP.

Existen, de esta manera, estimaciones sobre antecedentes familiares positivos en los enfermos con EP, estos reportes mencionan que los pacientes con EP tienen un familiar con la misma patología en el 6.3% ó hasta el 40.7% de los casos (Duvoisin 1984; Mjones).

Uno de los estudios de mayor importancia en este aspecto lo realizó, hace 50 años, Mjones en Suecia encontrando que el 40.7% sus pacientes con EP tenían una historia familiar de "parálisis agitante", compatible con una herencia autosómica dominante, con un 60% de penetrancia; este autor incluyó pacientes con temblor esencial como una "forma frustrada de EP", excluyendo estos casos no se demuestra una concentración familiar significativa.

Otra razón, que no hace confiables las cifras expuestas sobre antecedentes familiares en la EP en los primeros estudios elaborados, se fundamenta en la existencia de diferentes enfermedades que pueden llegar a confundirse con la EP; tales como el temblor esencial, la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia olivo-ponto-cerebelosa, la degeneración estriato-nigral, el síndrome de Shy-Drager, etc. Enfermedades no reconocidas como entidades particulares hace 25 años y que eran incluidas dentro del "parkinsonismo idiopático".

La importancia de las investigaciones efectuadas con gemelos, radica en que si los factores genéticos juegan un papel significativo, entonces la concordancia monocigótica para la EP debería exceder la concordancia dicigótica; y esta última se esperaría que estuviera cercana a la prevalencia entre hermanos de los afectados por esta enfermedad.

Se ha reportado una conconcordancia monocigótica de 6.3% versus una concordancia dicigótica de 6.6% (Duvoisin 1981).

Correlaciones entre antígenos HLA y EP no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de HLA de pacientes con EP y grupos control, por lo que estos estudios no muestran evidencia de susceptibilidad genética en la etiología de la EP (Mattila, Takagi).

Concluyendo, podemos decir que los estudios de casos controlados no han podido demostrar una mayor prevalencia de la EP entre los familiares de enfermos con este padecimiento; es factible la existencia de un defecto congénito no hereditario predisponente a la EP, que sólo ó en conjunto con factores ambientales a los que se encuentra expuesto el individuo en la cuarta ó quinta década de la vida pueda ser conducente a la adquisición de la EP.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y HALLAZGOS NEUROLOGICOS

La EP tiene un promedio de edad de inicio de 55 años con un rango de 17 a 80 años (HoeHN y Yahr, 1967).

El individuo que padece EP, puede manifestar una amplia gama de alteraciones sistémicas, que aún siendo inespecíficas, se han relacionado directamente con esta patología.

El enfermo con EP puede cursar con disfunciones autonómicas y vegetativas.

Dermatitis seborreica puede detectarse en estos pacientes.

Aún cuando la sialorrea es un síntoma molesto para muchos pacientes, no existe una producción excesiva de la misma, ésto es aparentemente debido a un trastorno en el proceso automático de deglución (Bateson).

Pueden existir alteraciones también en el tracto gastrointestinal, observándose dilatación del esófago (Gibberd) y trastornos funcionales intestinales (Lewitan).

En los pacientes con EP de edad avanzada, la columna vertebral y las extremidades se tornan menos flexibles y elásticas; reportándose una incidencia de escoliosis mayor que en sujetos sin EP dentro de los mismos grupos de edad, siendo la incidencia de la escoliosis de alrededor del 60%, sin encontrarse relacionada con la edad, el tiempo de evolución, la duración de la enfermedad, la presencia de disquinecias, ni con el tratamiento con L-Dopa (Grimes).

Clásicamente, en el cuadro sintomático neurológico se incluyen: falta de expresión facial, rigidez, pobreza y lentitud de los movimientos voluntarios, temblor de reposo, postura encorvada y marcha propulsiva y a pequeños pasos.

El comienzo suele ser insidioso, y los síntomas tempranos son frecuentemente pasados por alto por el paciente y por sus familiares, por otra parte el interrogatorio intencionado pueden ponerlos en evidencia.

Es importante señalar que, dependiendo del momento en la evolución de la enfermedad en que se explore al paciente, difieren los hallazgos neurológicos, añadiéndose nuevos datos y disminuyendo ó aumentando los previos, y que pacientes con el mismo tiempo de evolución del padecimiento pueden ser totalmente diferentes en su expresión clínica.

En relación a las funciones cerebrales superiores, puede encontrarse un amplio abanico de trastornos, desde el paciente normal en esta esfera, hasta el sujeto demenciado.

Existen una gran variedad de signos conductuales en la EP, como se ha mencionado, el paciente se torna progresivamente dependiente, indeciso y pasivo. Eventualmente el paciente descuida su vida familiar y social, así como su higiene.

En la actualidad se ha definido claramente la incapacidad psiquiátrica en los pacientes con EP, aunque no se han descartado los primeros conceptos de tipos de personalidad específicos en dichos pacientes. Se han observado trastornos psiquiátricos en más del 90% de los pacientes, los que abarcan depresión, síntomas obsesivos, psicosis y cambios de la función cognitiva (Trimble,

1984).

La depresión es considerada como una de las principales características de la demencia subcortical, y es una manifestación común del estado mental de los síndromes extrapiramidales.

Se menciona que la depresión abarca el 90% de todas alteraciones psiquiátricas en los pacientes con EP.

Se ha reportado que la depresión se presenta en el 30% a 70% de los pacientes (Warburton; Mindham, 1974), y se presenta prácticamente con igual frecuencia en la EP idiopática que en el parkinsonismo postencefalítico. Robins ha reportado que los pacientes con EP, obtuvieron puntuaciones de depresión significativamente más altas que pacientes incapacitados físicamente en forma crónica, principalmente en cuanto a suicidio, trabajo e intereses, retardo del movimiento, ansiedad, síntomas somáticos y falta de introspección (Robins).

La alta prevalencia de depresión, así como la ausencia de mejoría de ésta, a pesar de la mejoría motora con el empleo de L-Dopa sugiere que la depresión no es reactiva en su origen (Mindham, 1976).

Por otro lado, la psicosis maniaco depresiva y la psicosis esquizofreniforme son poco comunes en la EP. La mayoría de los autores han citado sólo casos aislados de psicosis que se desarrollan asociadas con encefalitis, demencia o secundarias al tratamiento con anticolinérgicos ó L-dopa. (Crow)

La deficiencia cognitiva que se presenta como demencia, se reconoce actualmente asociada a EP, cuya incidencia es difícil de evaluar, estimándose que entre un 20% y un 77% de los pacientes la presentan, y se relaciona con la gravedad y duración de la enfermedad (Celesia).

La demencia en la EP no suele ser tan severa como en la Enfermedad de Alzheimer (EA) y algunos autores la consideran de tipo subcortical; a diferencia de la que se presenta en la EA, considerada de tipo cortical. Los pacientes con EP pueden desarrollar una EA en forma concurrente.

En cuanto a las alteraciones cognitivas, y su relación con las alteraciones motoras en la EP, se ha encontrado una mejor correlación entre demencia y bradicinecia, que entre demencia y temblor (Cumminings 1980).

La causa de la demencia en la EP es desconocida. Se ha sugerido que podría ser concomitante a la EA (Sroka), ó que podría ser parte de la historia natural de la EP.

El papel que juega el tratamiento a largo plazo con L-Dopa no es claro, aunque posteriormente a su utilización, por periodos de 8-10 años, se ha encontrado deterioro en funciones cognitivas en el 69% de los casos.

Se ha referido también una asociación entre atrofia cerebral y demencia en la EP (Portin), así como una correlación existente entre el deterioro cognitivo y atrofia central diagnosticada mediante imagen por tomografía computarizada, observándose además, una correlación significativa con efectos de lateralidad entre alteraciones cognitivas y atrofia de regiones insulares (Rinne); estos resultados parecen indicar que, tanto la atrofia central como la atrofia de lóbulos temporales son esenciales en el desarrollo de demencia en la EP. Cabe mencionar que este mismo grupo de investigadores encontró correlaciones significat-

ivas entre demencia y atrofia central en la EA.

Se ha reportado alguna disminución irreversible en la función cognitiva, en más de un tercio de los pacientes hospitalizados con EP (Mindham, 1974). El exámen de los pacientes con la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (WAIS), ha mostrado disminución significativa en la puntuación en más de la mitad de los casos (Loranger), y hasta el 93% de ellos tienen déficits en pruebas neuropsicológicas específicas (Cummings).

Los pacientes con EP frecuentemente muestran alteraciones en la memoria reciente, en orientación, percepción espacial, así como en el cálculo y la abstracción.

Alteraciones en funciones cognitivas y visuoespaciales, muestran correlación con la rigidez y acinesia, sin encontrarse ninguna con el temblor (Ransmayr).

Las alteraciones características en el lenguaje de estos enfermos son diversas, y probablemente con una base fisiopatológica diferente, de esta manera, se observa en los sujetos afectados por la EP un incremento en la latencia de respuestas verbales, denominado bradifemia, evidente desde etapas tempranas de la EP, acompañada muchas veces, de disminución progresiva en la intensidad de la voz hasta hacerse ésta prácticamente inaudible. Cuando se encuentra presente taquifemia, el lenguaje puede ser rápido, confuso y enredado; en caso de bradilalia el lenguaje es lento, débil y el individuo junta las sílabas ó las palabras; de asociarse palilalia, se aprecian repetición de sílabas; puede asimismo escucharse temblor y festinación en el lenguaje con el inicio ó terminación de la expresión de ideas en bloque en forma abrupta ó con una tendencia a terminar apresuradamente una frase. Por otra parte, puede existir disprosodia y el lenguaje carece entonces de acentos, inflexiones y de modulación.

Al seguir el orden secuencial de la exploración neurológica, el clínico puede detectar, en el paciente con EP, incluso como signos iniciales de dicha enfermedad, una serie de trastornos neuro-oftalmológicos, por lo que serán descritos en detalle antes de revisar las alteraciones más comunes del tono y del movimiento.

En muchos casos, un signo temprano de utilidad lo es la disminución ó la ausencia de pestañeo. La frecuencia habitual (de 15 a 20 pestañeos por minuto) se reduce en el paciente con EP hasta 5 a 10. Concomitantemente también hay un ensanchamiento de las hendiduras palpebrales (signo de Stellwag) (Adams 1989). La realización del reflejo glabellar puede ocasionar blefaroespasmos ó parpadeo rápido. Cabe mencionar que se ha reportado, que la blefaritis puede acompañar a la EP dentro del proceso de dermatitis que presenta.

Existe además, limitación en la mirada conjugada hacia arriba en muchos casos, esta limitación de los movimientos sacádicos voluntarios hacia arriba, puede ser seguida tempranamente por movimientos sacádicos en "rueda dentada", así como por una deficiencia en la mirada conjugada horizontal y hacia abajo, lo que puede semejar a la oftalmoplejía crónica progresiva externa.

Los movimientos de búsqueda frecuentemente están ausentes, siendo reemplazados por movimientos microsacádicos.

Es posible la manifestación de paresia para la convergencia en la mirada cercana, lo que puede ocasionar diplopia en los

enfermos.

Otro signo ocular en la EP son las crisis oculógiras, con una desviación espástica de la mirada conjugada hacia arriba, asociada con pupilas fijas y dilatadas, pueden acompañarse de sensaciones dolorosas. Puede durar de segundos a horas y desaparecer gradualmente ó repentinamente (Burde).

Las principales manifestaciones neurológicas en la mayoría de los pacientes con EP son motoras, abarcando signos y síntomas compatibles con un síndrome extrapiramidal, aún cuando es posible que el origen y/ó la modulación de los mismos, en algunos de éstos tenga un substrato cortical y en otros periférico.

Se han señalado cuatro signos motores cardinales de la enfermedad: temblor en reposo, rigidez, bradicinecia y pérdida de reflejos posturales (Weiner).

Es frecuente el inicio de los trastornos motores en un solo lado del cuerpo, pudiendo inclusive permanecer confinados a ese solo lado durante algunos años, antes de que aparezcan manifestaciones clínicas en el lado contralateral. Otros autores mencionan que ambos hemisferos se ven afectados en igual proporción con temblor, rigidez y bradicinecia, y que sólo ocasionalmente se puede encontrar algún paciente con hemiparkinson (Mc Dowell).

Es conveniente hacer incapié en que la manifestación de estos signos cardinales de la EP es variable en su grado de expresión; por ejemplo, es posible observar en ocasiones algún caso con un síndrome casi totalmente acinético, sin rigidez y particularmente sin temblor. Existe también variabilidad en la intensidad de la expresión de dichos signos en el transcurso del día, y a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Durante mucho tiempo, se han considerado dentro de las manifestaciones clínicas de las lesiones del sistema extrapiramidal dos diferentes tipos de signos: los negativos y los positivos. Los signos negativos corresponden a las manifestaciones causadas por el déficit ó lesión funcional primaria, siendo éstos, en las enfermedades de los ganglios basales la acinecia y la pérdida de los reflejos posturales; mientras que los signos positivos reflejarían efectos secundarios de la lesión primaria, en los que se han incluido la rigidez y los movimientos involuntarios (Cooper, Hallett).

Sin embargo esto puede ser relativo, ya que las bases fisiopatológicas para cada uno de estos signos posiblemente son diferentes, y están correlacionados entre sí, lo que cambiaría el concepto sobre cuál de ellos corresponde a un signo positivo ó negativo.

En cuanto a los signos motores extrapiramidales principales de la EP, el temblor es de reposo es el que se describe más frecuentemente.

Dejerine, en 1914, definió al temblor como una "oscilación rítmica cercana a la posición de equilibrio", lo cuál describe claramente a la contracción rítmica y alternante de los grupos musculares y de sus antagonistas que suceden en el temblor de reposo (Barbeau, 1986).

El temblor en la EP es descrito como un signo que aparece al inicio de la enfermedad, (quizás por lo obvio de su expresión, sin que necesariamente éste sea en realidad el primero en apare-

cer) es el temblor distal en una de las extremidades torácicas, pudiendo posteriormente presentarse en la extremidad contralateral ó distalmente en una extremidad pélvica. Es por ésto, que se considera al temblor como el movimiento involuntario característico de la EP.

Se encuentran principalmente afectadas las porciones distales de las extremidades, sobre todo siendo más marcado este movimiento en los dedos pulgar y el índice ("movimiento de cuenta-monedas"), y menos frecuentemente en los músculos faciales inferiores y la lengua. Otras formas de presentación del temblor en la EP son movimientos de flexión-extensión ó de aducción-abducción de los dedos; es posible también ver movimientos de pronación-supinación de las manos.

La frecuencia más común del temblor es de 4 a 8 Hertz, pero ocasionalmente es posible observar pacientes con un temblor más rápido y más fino. Por otra parte, una característica importante de este tipo de temblor es su variabilidad, ya que puede cesar en forma espontánea, para posteriormente reiniciarse sin un factor aparente que lo desencadene.

El temblor del parkinsonismo fué identificado hace muchos años como un temblor en reposo, para diferenciarlo clínicamente del temblor que acompaña principalmente a la acción en la enfermedad cerebelosa. Sin embargo, excepto en los casos severos, el temblor de la EP tiende a desaparecer cuando la extremidad afectada se encuentra totalmente apoyada; mediante el registro del temblor con empleo de un acelerómetro, nosotros hemos observado su desaparición durante la ejecución de cálculo matemático que le es particularmente difícil al paciente, durante las fracciones de segundo que dure dicho cálculo, para reaparecer incrementado en la secuencia de cálculo mecanizado (por ejemplo la resta de dos en dos 8, 6, 4, etc.), el temblor registrado en el polígrafo generalmente tiene una morfología en "diamante".

El temblor en la EP, es marcado durante la actividad muscular tónica ó en el mantenimiento de la postura local. Por otra parte, la ansiedad y la fatiga agravan el temblor en la EP, y aunque puede aumentar en las primeras fases del movimiento voluntario, la concentración intensa generalmente lo suprime mientras que se llevan a cabo movimientos finos, en especial durante los estadios tempranos de su evolución. El temblor de reposo desaparece durante el sueño.

Ocasionalmente, los pacientes reportan que el temblor no se presenta durante los 30 minutos ó más después del despertar por la mañana, sin embargo el clínico puede llegar a observar el temblor en los momentos precisos en que despierta el paciente.

No existe temblor en aproximadamente el 20% de los pacientes con EP.

Eventualmente, al ser examinado el paciente de primera intención, es posible que el temblor de reposo no sea notorio, por lo que pueden ejecutarse una serie de maniobras que lo pueden acentuar y que pueden permitir su diferenciación con otros tipos de temblor; de esta manera, el dibujo de espirales (Espiral de Arquímedes) lo puede demostrar; es posible hacerlo más evidente colocando una hoja de papel sobre los dedos del paciente; y se incrementa generalmente, como mencionamos anteriormente cuando se pide que realice mentalmente operaciones aritméticas.

Los pacientes con EP, pueden cursar con un temblor diferente al clásico temblor de reposo, de esta manera, es posible encontrar en ellos temblor postural con una frecuencia de 7 a 12 Hertz (Koller); es factible también observar en un 15% de los pacientes con EP, temblor de acción (que en realidad puede tratarse de un temblor fisiológico acentuado), que puede estar separado ó agregado al temblor de reposo.

La rigidez afecta a toda la musculatura, pero principalmente a los músculos de la nuca, del troco, así como a los grupos flexores y proximales de las extremidades, la resistencia involucra por igual a los músculos agonistas y a los antagonistas; generalmente es más prominente en las grandes articulaciones.

Conforme la rigidez se incrementa, el paciente tiene mayor dificultad en llevar a cabo las actividades diarias, y reporta la necesidad de ayuda para vestirse, bañarse, utilizar el baño, pararse de las sillas, así como también en el empleo de utensilios para comer.

Usualmente, la rigidez es el primer signo que desaparece cuando se inicia el tratamiento con L-Dopa. Clínicamente, la resistencia se advierte de inmediato con los movimientos pasivos; a diferencia de lo observado con el reflejo tónico de estiramiento, la resistencia es independiente de la velocidad y tiende a mantenerse constante, en tanto que el desplazamiento de la extremidad no llegue a los márgenes extremos de movimiento. La interrupción del movimiento no induce ningún movimiento contrario, y si el movimiento es continuado en cualquier dirección es posible apreciar una resistencia inmediata del mismo grado. En la mayoría de los casos se detecta una resistencia reducida regular (en rueda dentada, descrita por Negro en 1901; Adams 1989) con una frecuencia de 8 a 12 Hertz superpuesta a la rigidez, especialmente cuando se aplica un desplazamiento relativamente rápido de la muñeca, codo ó rodilla. La rigidez en rueda dentada, es posiblemente la manifestación del efecto combinado del reflejo de estiramiento interactuando con el temblor alternado de la EP, ambos fenómenos superpuestos a la continua descarga motora responsable de la rigidez en este trastorno.

La rigidez disminuye cuando el miembro se encuentra completamente apoyado y desaparece durante el sueño. Cuando se moviliza la articulación pueden aparecer contracciones involuntarias que afectan los músculos antagonistas y agonistas. Así, el fenómeno muscular se asemeja muy estrechamente a lo observado en los pacientes que son incapaces de relajarse voluntariamente ó de llevar a cabo la maniobra de Jendrassik (el explorador moviliza pasivamente un brazo del paciente y mientras lo realiza, le pide que cierre con fuerza la mano contralateral); otra manera útil para demostrar la rigidez, la constituye la maniobra cruzada de Nöika-Froment (el explorador moviliza pasivamente la muñeca del paciente, y le pide que eleve lentamente el brazo contralateral tan alto como le sea posible). Los reflejos tendinosos profundos por lo general no se encuentran hiperactivos, ni es posible encontrar reflejos estereceptivos anormales ó indicios de espasticidad. Los reflejos propioceptivos de latencia prolongada se encuentran alterados.

La acinesia (ausencia ó iniciación retrasada del movimiento) ó la bradicinesia (movimientos más lentos de los normales), se

observan en la EP.

Cuando el paciente presenta acinecia, existe una extrema disminución de actividad motora, ó pobreza de movimiento de la parte afectada durante las acciones normales, naturales y cotidianas del cuerpo; siendo un caso de máxima acinecia la negligencia de alguna extremidad afectada.

Los enfermos afectados con acinecia, aunque completamente conscientes, se muestran apáticos, silenciosos y parecen padecer una disminución de las funciones intelectuales y una severa ausencia de motivaciones psicológicas.

El término hipocinecia, se refiere al mismo trastorno, pero con una expresión clínica menor.

La bradicinecia es el más frecuente de estos estados. Los pacientes afectados aunque se encuentran totalmente despiertos y son capaces de comprender la necesidad de efectuar el movimiento, muestran una disminución de movimientos corporales espontáneos cuando se les compara con sujetos normales. Cuando estos pacientes se mueven, muestran una lentitud en el inicio de la acción, la realización de los movimientos usualmente le cuestan mucho trabajo, y pueden acompañarse de anormalidades específicas asociadas a las enfermedades de los ganglios basales, como es el caso de la EP.

La iniciación del movimiento está retrasada en el Parkinson. Además, los movimientos musculares esqueléticos automáticos que acompañan a actos como caminar o correr pueden estar reducidos ó ausentes. Los movimientos voluntarios son lentos, tanto en su iniciación como en su terminación.

Las primeras manifestaciones de la bradicinecia pueden no ser observadas por el mismo paciente, y generalmente son reportada por familiares y amigos; pudiendo ser el primer signo de bradicinecia, la carencia de expresión facial. Los pacientes se percatan de la pérdida de balanceo de los brazos durante la marcha. Es difícil la iniciación de actividades, pero una vez empezadas, pueden continuar hasta que se llegan a encontrar con algún obstáculo, no es raro observar la interrupción involuntaria e inmotivada en el curso de un movimiento "congelamiento", movimiento que terminará el paciente después de unos instantes.

Durante su evolución, los pacientes con EP, pueden adquirir una marcha a pasos cortos, arrastrando los pies más tarde, y la voz tiende a ser de intensidad menor y monótona.

Por lo tanto, como anteriormente mencionamos, es fácil confundir los síntomas de la EP con los efectos propios de la senilidad normal.

Curiosamente, los pacientes no refieren la sensación de resistencia ni de lentitud cuando se requiere de una respuesta rápida.

Durante estados emotivos intensos, el paciente es capaz de realizar movimientos notablemente efectivos y rápidos, a lo que se le denomina "quinecia paradójica".

Debido a la rigidez y a la acinecia, la fuerza muscular puede aparentar encontrarse disminuida, lo cual no es verdadero, como se ve en lesiones piramidales. Los movimientos coordinados de las extremidades generalmente son lentos, siendo en éstas donde es más patente la bradicinecia y la rigidez.

Debemos hacer notar que la acinecia es la principal respon-

sable de la eventual invalidez del enfermo; llevándolo a requerir asistencia para la realización de las actividades de la vida cotidiana en la mitad de tiempo cuando aparece como signo inicial, en relación a cuando el primer signo es el temblor.

La pérdida del reflejo postural, conduce al paciente con EP a tener caídas frecuentes, ya que el enfermo es incapaz de corregir su equilibrio mediante movimientos apropiados de brazos y piernas, adquiere una postura en flexión, y realiza una marcha propulsiva y festinante.

Si el paciente, estando de pie, es empujado repentinamente, no puede contraer los músculos necesarios para mantener el equilibrio y caerá en la dirección en que fué empujado (maniobra de Bouttier).

Finalmente otros hallazgos neurológicos pueden observarse en el paciente con EP avanzada; la distonía secundaria asociada a la EP, es común.

Estos pacientes mantienen posturas sostenidas; la típica "mano estriatal" lo ejemplifica, en este caso es posible encontrar flexión de las articulaciones metacarpo-falángicas, extensión en las articulaciones interfalángicas proximales, y flexión de las articulaciones interfalángicas distales; pueden existir además, desviación ulnar de la mano, xifosis, desviación lateral del tronco, y flexión de la cabeza (anterocollis) (Fahn, 1984).

Los trastornos distónicos anteriores, no deben confundirse con las variedades resultantes del empleo de fármacos para el tratamiento de la EP: distonía del nivel máximo de fármaco, distonía difásica, y distonía del "efecto-off" (distonía de la mañana) (Fahn, 1983; Marsden, 1982).

Este tipo de distonías aparecen cuando se emplean fármacos bloqueadores de los receptores D2 de dopamina (como antipsicóticos), ó se ha suspendido su uso recientemente.

Con el fin de realizar un manejo adecuado del paciente con EP, es necesario evaluar cada uno de los aspectos de este complejo sindrómico, con lo que se puede en un momento dado llegar a efectuar la clasificación de los casos, llegar a tener un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, de su pronóstico, y del efecto de diversos tratamientos, tanto farmacológicos como quirúrgicos.

Un intento por obtener una estandarización mundial de los datos reportados los enfermos y sus familiares, así como de los signos encontrados en ellos por el clínico; ha sido la elaboración de diferentes escalas clínicas que pretenden medir los diferentes aspectos de la enfermedad.

A pesar de las ventajas que supone el efectuar estas escalas, esta forma de cuantificación conlleva inherentemente una serie de desventajas; esto es debido a que no consideran las alteraciones neuroquímicas y fisiopatológicas, no permiten un registro objetivo de los signos clínicos, son subjetivas en cuanto a que dependen de la experiencia del explorador y de la veracidad e interpretación de la sintomatología por parte del paciente y de sus familiares, registran sintomatología no específica de la EP, y principalmente se trata de escalas que reflejan el grado de incapacidad del paciente.

En relación al empleo de estas escalas clínicas, se alcanzó un consenso en el Panel Internacional (1985), en donde fueron

recomendadas tres escalas para su utilización en la evaluación de la EP. Estas escalas son: a) la escala Hoehn y Yahr (1967), b) la escala unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDS), y c) la escala para actividades de la vida cotidiana de Schwab y England.

La implementación de estas escalas ha permitido el estudio del curso que sigue la EP, y ha demostrado su heterogeneidad. Barbeau y Roy (1984), han sugerido la existencia de dos subgrupos de pacientes, que han denominado Tipo A (individuos con una evolución lenta; con temblor y rigidez como signos principales, y aparición tardía de acinesia), y Tipo B (con un progreso rápido, especialmente al inicio de la enfermedad; con manifestación temprana de acinesia y rigidez).

Este tipo de estudios no han demostrado una correlación entre el tiempo de evolución y otros factores, como el sexo del paciente, ó la edad en que inicia la enfermedad.

TRATAMIENTO

A la fecha no existe un tratamiento curativo para la enfermedad de Parkinson, y los esfuerzos médicos se enfocan hacia el alivio de síntomas y signos, más que para alterar el curso de la enfermedad.

Durante más de 100 años se emplearon la belladona y sus derivados para disminuir el temblor, la rigidez y la acinesia, al igual que la depresión, la cialorrea y la hiperhidrosis. A partir de entonces, se han utilizado compuestos anticolinérgicos tales como el biperidén (Akineton), los cuales tienen un efecto similar a la atropina.

Los efectos secundarios periféricos del biperidén incluyen boca seca, cicloplejía, estreñimiento y retención urinaria. En cuanto a síntomas centrales, pueden aparecer confusión, delirio, convulsiones, alucinaciones, somnolencia, y coma; lo cual limita la dosificación.

Se han considerado dos diferentes mecanismos de acción; el primero es el bloqueo parcial de los receptores colinérgicos estriados y, el segundo por medio del bloqueo de la recaptura de dopamina por las terminaciones nerviosas del cuerpo estriado.

La vida media es de aproximadamente 4 horas y, la dosificación se incrementa hasta la observación de una mejoría máxima ó, más probablemente, hasta que aparezcan efectos secundarios insostenibles. De tal manera que no puede enunciarse la dosis óptima de este fármaco para un individuo en particular.

Los anticolinérgicos, raramente producen más de 20% de mejoría en el paciente, y la suspensión súbita de este tipo de fármaco, ocasiona un marcado incremento de los síntomas.

Posterior al descubrimiento de que los pacientes con EP, tenían disminución de la dopamina estriatal, se dio inicio al tratamiento con dihidroxifenilalanina (DOPA), en un intento de reemplazar la dopamina cerebral; esta fue utilizada en vez de la dopamina, ya que esta última no cruza la barrera hematoencefálica. El isómero efectivo de la DOPA es la L-DOPA (levodopa), y se ha reportado que este es el medicamento más efectivo para el

tratamiento del parkinsonismo y, en la literatura se encuentra que disminuye grandemente la acinesia, y que el temblor y la rigidez disminuyen. Sin embargo, con el tiempo declina gradualmente la mejoría y, además no ha sido posible predecir qué tan bien responderá un paciente al tratamiento con levodopa. Fletcher (1990), ha señalado que las fallas en el tratamiento indican la posible existencia de subgrupos de parkinsonismo, los cuales no han sido definidos clínicamente.

Los efectos colaterales del tratamiento con levodopa incluyen náusea, disquinesias (hasta en un 80 % de los casos), hipotensión postural (25 % de los pacientes), palpitaciones y arritmias cardíacas (10 %), alteraciones en las funciones cerebrales superiores (60 % de los casos después de 6 años de tratamiento), así como alteraciones del sueño. Por otra parte, el uso prolongado de la L-DOPA, conduce al fenómeno "on-off", siendo la acinesia el signo más frecuente durante el período off.

Además de los efectos secundarios ya descritos para la L-DOPA, se ha reportado neurotoxicidad de este precursor de la dopamina, y se piensa que puede ser la causante de degeneración neuronal.

El mecanismo de acción de la L-DOPA, va más allá del simple incremento de la dopamina en las neuronas estriatales, debido a sus efectos sobre otras vías, como su acción en las neuronas serotoninérgicas así como también a que numerosos metabolitos de la dopamina tienen efectos farmacológicos en el cerebro.

La L-DOPA se absorbe rápidamente por el aparato gastrointestinal, y después de la ingestión con el estómago vacío se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en término de una a tres horas.

Otros fármacos que han sido empleados, incluyen a los inhibidores de la DOPA-decarboxilasa, antihistamínicos, amantadina, así como otras medicaciones dopaminérgicas (apomorfina, piribedil y bromocriptina).

Se han empleado una gran variedad de técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la EP, que incluyen lesiones de la corteza motora o de sus eferencias; lesiones en diversas áreas de los ganglios basales; la plicatura de la arteria coroidea anterior; lesiones en los núcleos ventrolaterales del tálamo; así como el prometedor implante de células dopaminérgicas, tanto de médula adrenal como de tejido neural, ya sea de donador adulto, fetal y en un futuro, de cultivos neuronales, mediante técnicas de cirugía abierta ó con la utilización de técnicas estereotáxicas.

FUNDAMENTOS NEUROANATOMICOS FUNCIONALES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Al hablar de la anatomía de los ganglios basales, debe ponerse atención, en especificar a qué estructuras nos referimos y cuáles han sido los criterios que se usaron para definirlos.

El llamado sistema extrapiramidal se compone de todos los centros motores con excepción de la corteza y vía piramidales, es decir, se conforma por los ganglios basales y estructuras relacionadas del tallo cerebral, tales como el núcleo subtalámico, la sustancia nigra, el núcleo rojo, porciones rostrales de la formación reticular, y de algunas partes del cerebelo, se ha llegado a proponer la inclusión de algunos núcleos intralaminares del tálamo en este sistema.

Cabe mencionar que la antigua división entre sistemas piramidal y extrapiramidal, no es válida desde el punto de vista funcional, ya que las responsabilidades motoras de ambos sistemas se encuentran íntimamente relacionadas.

Los ganglios basales son los centros nucleares principales del sistema extrapiramidal, localizándose en la porción central de ambos hemisferios cerebrales, clásicamente las estructuras que componen los ganglios basales son el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido y el complejo nuclear amigdalino.

Desde el punto de vista filogenético, el complejo nuclear amigdalino es el más antiguo, y se le denomina arquiestriado; el paleoestriado consta de las dos porciones del globo pálido; las estructuras más recientes son el núcleo caudado y el putamen, conocidos en conjunto como neooestriado, ó simplemente estriado.

Al conjunto de los núcleos caudado, putamen y globo pálido, se les conoce como cuerpo estriado.

Ambas estructuras neooestriatales se encuentran fusionadas en su porción más anterior y poseen una citología similar, en su porción posterior se encuentran separadas por la cápsula interna, terminando el núcleo caudado en la amígdala. El cuerpo estriado es la parte de los ganglios basales que se considera relacionada con la función somática motora.

Al conjunto del putamen y globo pálido se les ha llamado núcleo lenticular.

La estructura aferente primaria de los ganglios basales es el estriado.

El neooestriado se conforma de dos partes con un origen telencefálico, el núcleo caudado (situado medialmente) y el putamen (con una posición lateral), separados por la cápsula interna.

El estriado contiene interneuronas y neuronas de proyección. Las interneuronas representan una pequeña población de las células estriatales, y emplean como neurotransmisores acetilcolina, GABA, así como los neuropéptidos somatostatina/neuropéptido Y.

La gran mayoría de las neuronas en el estriado son neuronas de proyección de tamaño mediano, que utilizan primordialmente al GABA como neurotransmisor, sin embargo se ha demostrado la

coexistencia de GABA con met-enkefalina, leu-enkefalina y substancia P en una gran proporción de estas neuronas localizadas en el estriado dorsal (núcleo caudado, putamen).

Estas neuronas estriatales de proyección GABAérgicas y poseedoras de neuropéptidos inhiben monosinápticamente a las neuronas del pálido.

Por otra parte como se menciona más adelante, existen proyecciones corticales, probablemente glutamatérgicas que excitan a las neuronas estriatales aparentemente mediante un receptor no-NMDA.

El estriado proyecta también a la pars compacta de la substancia nigra, y recibe a su vez axones de la pars compacta.

Las estructuras eferentes primarias de los ganglios basales en los primates, son la porción medial del globo pálido y la pars reticulata de la substancia nigra; y pueden ser consideradas como parte de un sistema neuronal único debido a la similitud citológica de sus neuronas, encontrándose separadas por los pedúnculos cerebrales.

El globo pálido (estructura diencefálica) se divide en dos segmentos: uno interno y otro externo.

Tanto la porción medial del globo pálido, como la pars reticulata de la substancia nigra, reciben dos tipos de proyecciones del estriado:

- a) Proyección directa. Activadora de áreas motoras corticales.
- b) Proyección indirecta. A través del núcleo subtalámico, inhibe áreas motoras corticales.

En el globo pálido, la gran mayoría son neuronas de tipo GABAérgico, y por lo tanto las vías estriado-pálidas y pálido-fugas constituyen una secuencia de dos neuronas de proyección monosinápticamente conectadas. De tal forma, la activación de las neuronas de proyección estriatales resulta en una desinhibición de los núcleos a los que proyectan las neuronas pálidas.

Los núcleos a los que llegan las proyecciones del pálido incluyen núcleos talámicos, núcleo subtalámico, colículo superior y al núcleo pedunculopontino tegmental.

La porción medial del globo pálido, también inerva a la habénula lateral, y al igual que la pars reticulata de la substancia nigra, envía axones hacia el tegmento mesencefálico.

Mediante sus proyecciones GABAérgicas palidales, los ganglios basales pueden influir sobre vías descendentes a la médula espinal, por lo menos a dos diferentes niveles.

En primer lugar, el circuito corteza-putamen-globo pálido-núcleos talámicos regresa información a las neuronas de la corteza motora; a su vez el área precentral envía proyecciones al núcleo rojo, origen de los tractos rubroespinales.

Por otra parte, hay eferentes palidales que terminan en la capa intermedia del colículo superior en el mesencéfalo, en la formación reticular y en el núcleo pedunculopontino tegmental. Este último núcleo, es parte integrante de la región mesencefálica locomotora, la cuál transmite sus señales de control a la médula espinal a través de fibras reticuloespinales.

En la región situada entre la porción ventral del mesencéfalo rostral y el diencéfalo caudal, se localizan la substancia nigra y el núcleo subtalámico, situándose entre el tálamo y el pedúnculo cerebral.

La substancia nigra, ubicada en el mesencéfalo, consta de una porción ventral y de otra dorsal.

La porción ventral, pálida es llamada pars reticulata; recibe aferencias directas e indirectas del estriado (mediante el núcleo subtalámico), sus células de proyección utilizan al GABA como neurotransmisor y se dirigen hacia el tegmento mesencefálico y al colículo superior.

La porción dorsal de la substancia nigra es llamada pars compacta, contiene un derivado de la dopamina, llamado neuromelanina y que le confiere su color. Es la dopamina el neurotransmisor de las neuronas de la pars compacta, de aquí parte la vía nigroestriatal.

Por otra parte, el núcleo subtalámico, localizado entre el tálamo y el mesencéfalo, forma parte integrante de los ganglios basales. Existen fibras del núcleo subtalámico que inervan a los subnúcleos del pálido, son de tipo excitatorio y utilizan al glutamato como neurotransmisor.

A continuación se describe con mayor detalle el funcionamiento de estos circuitos.

Los ganglios basales tienen dos fuentes principales de aferencias que son: el circuito corticoestriado y el circuito tálamo-estriado que llegan a los ganglios basales a través del neostriado. Estas proyecciones se encuentran topográficamente organizadas ejerciendo una especificidad de funciones recíprocamente relacionadas.

Las vías corticoestriadas provienen prácticamente de toda la corteza cerebral como son áreas motoras, sensoriales, de asociación y límbicas.

En la corteza motora existen interneuronas de tipo inhibitorio (fundamentalmente GABAérgicas), e interneuronas excitatorias (que utilizan a un aminoácido como transmisor).

Las neuronas corticofugas son de naturaleza excitatoria, y se cree que sea el glutamato su transmisor; proyectan a través de las vías corticoestriada, corticotalámica, corticogeniculada y corticocolicular, quedando por determinarse si otras vías emplean glutamato ó aspartato como neurotransmisor excitatorio.

Del neostriado parten dos circuitos diferentes.

a) Vía de proyección directa

El movimiento ocurre, cuando las fibras corticoestriadas glutamatérgicas excitan a las neuronas estriatales gabaérgicas que inervan a la porción interna del globo pálido, ejerciendo así una desinhibición fásica (una inhibición de las neuronas eferentes gabaérgicas de la porción interna del globo pálido, inhibidoras de las neuronas talámicas), de este modo las neuronas talámicas de los núcleos ventral anterior, ventral lateral y dorso-medial, son liberadas de la inhibición tónica; estas células excitatorias con axones tálamo-corticales, facilitan el movimiento activando a las áreas premotora y suplementaria motora, y con ello permitiendo la acción de estas áreas sobre la corteza motora, el tallo cerebral, y la médula espinal.

b) Vía indirecta

En este circuito, las vías glutamatérgicas corticoestriadas excitan a las neuronas del neocóstriado, las neuronas estriatales envían señales inhibitorias mediadas por GABA y encefalinas hacia el segmento externo del globo pálido; de la porción lateral del globo pálido parten axones gabaérgicos inhibitorios hacia el núcleo subtalámico. Por lo tanto, la inactivación de la parte lateral del globo pálido provoca la desinhibición de las neuronas del núcleo subtalámico; las células de este núcleo envían proyecciones glutamatérgicas excitatorias a ambas porciones del globo pálido, así como a la pars reticulata de la substancia nigra. La excitación de la porción medial del globo pálido, provoca la salida de impulsos gabaérgicos hacia el tálamo; la inhibición de los núcleos talámicos ocasiona una disminución de la excitación del área suplementaria motora.

Existe además, un probable mecanismo de retroalimentación negativo, dado por proyecciones del núcleo subtalámico hacia la parte lateral del globo pálido.

Otras aferencias que recibe el neocóstriado provienen de núcleos intralaminares del tálamo.

Las fibras tálamo-estriadas, proyectan al núcleo caudado y al putamen. Grupos celulares de los núcleos intralaminares rostrales y del núcleo parafascicular proyectan al caudado, mientras que células del núcleo centromediano terminan en el putamen; además de éstas, existen algunas neuronas pertenecientes a las subdivisiones de los núcleos medial, ventral y dorsal del tálamo que proyectan hacia el estriado.

El núcleo centromediano, recibe entre otras, proyecciones de las áreas premotoras corticales, así como del segmento interno del globo pálido, y de la pars reticulata de la substancia nigra. Del núcleo centromediano parten eferencias que terminan en el putamen, constituyendo ésta, una influencia indirecta de la corteza motora sobre el estriado.

El complejo nuclear centromediano-parafascicular envía proyecciones hacia la porción ventromedial y rostral del subtálamo.

En cuanto a la proyección dopaminérgica nigroestriatal, ésta tiene acciones diferentes en las neuronas del neocóstriado. Sin embargo el resultado final de la liberación de dopamina en el estriado, es la facilitación del movimiento actuando en las vías directa e indirecta de los ganglios basales.

La dopamina excita la vía directa, activando a las neuronas inhibitorias del estriado que envían proyecciones gabaérgicas y de substancia P hacia los núcleos que emiten eferencias de los ganglios basales, permitiendo así la activación talámica, y con ello la excitación cortical.

Existe también un efecto opuesto de la liberación de dopamina por las vías nigroestriatales, inhibiendo a la vía indirecta. Es decir inhibe a las neuronas inhibitorias estriatales que envían proyecciones gabaérgicas y encefalina a la parte lateral del globo pálido; al ser activadas las neuronas del segmento externo del globo pálido, son inhibidas las células subtalámicas; cesa así la activación glutamatérgica de los núcleos eferentes, se activan los núcleos talámicos, y con ello la corteza motora suplementaria.

Por su parte el cerebelo influye indirectamente a la médula espinal por medio de tres vías descendentes: los tractos rubroespinal, vestibuloespinal y reticuloespinal.

Los aferentes a la corteza cerebelosa lo constituyen las fibras musgosas, fibras trepadoras, proyecciones noradrenérgicas del locus coeruleus y fibras serotoninérgicas de los núcleos del rafé.

Las fibras musgosas se originan en múltiples áreas de la médula espinal e incluyen proyecciones de los núcleos pontinos; siendo el glutamato probablemente el neurotransmisor de las fibras musgosas pontocerebelosas. Estas fibras terminan en las células granulares, que a su vez emplean al glutamato como transmisor. Los axones de las células granulares (fibras paralelas) excitan monosinápticamente a las células de Purkinje. Las fibras trepadoras se originan en la oliva inferior y pueden usar al aspartato como transmisor.

Las interneuronas existentes en la corteza cerebelosa incluyen a las células estrelladas, en cesta, y a las células de Golgi, estas interneuronas son inhibitorias y utilizan al GABA como neurotransmisor.

Las proyecciones inhibitorias gabaérgicas de las células de Purkinje, localizadas en el vermis y en los hemisferios cerebelosos terminan e inhiben a las neuronas de los núcleos cerebelosos. Las células de Purkinje del lóbulo floculo-nodular, inhiben a las neuronas del núcleo vestibular-lateral, el cual da origen a la vía vestibuloespinal.

Existen aferentes a los núcleos cerebelosos provenientes de colaterales axónicas de todos los aferentes a la corteza cerebelosa.

La mayoría de las neuronas de los núcleos cerebelosos son de proyección, con el glutamato como su más probable transmisor.

En el primate, las neuronas del núcleo cerebeloso lateral y del núcleo interpósito proyectan hacia la pars parvocelular del núcleo rojo, de este último se originan las vías rubroreticular y reticuloespinal.

A partir del núcleo fastigial, neuronas excitatorias proyectan hacia los núcleos vestibulares.

Finalmente, los núcleos cerebelosos proyectan hacia otras áreas del tallo cerebral y de esta forma pueden influir sobre vías descendentes reticuloespinales.

Las fibras descendentes por debajo del nivel mesencefálico se pueden dividir en tractos monoaminérgicos y no-monoaminérgicos.

Existen tres vías monoaminérgicas descendentes: La primera, parte del locus coeruleus y del locus subcoeruleus, es de tipo noradrenérgico, y termina en la sustancia gris ipsilateral de la médula espinal, ejerciendo un efecto facilitatorio en la acción de las motoneuronas. Su neurotransmisor actúa a través de receptores alfa 1 y alfa 2; se piensa que los receptores alfa 1 participan en eventos excitatorios, mientras que los receptores alfa 2 en los eventos inhibitorios.

La segunda y la tercera vías monoaminérgicas parten de los núcleos del rafé, y son de tipo serotoninérgico.

Una de estas vías se origina en el rafé magnus y termina en

el asta posterior de la médula espinal, sus terminales contienen también GABA y tienen un efecto inhibitorio.

La tercera vía parte del rafé pálido y del rafé oscuro y se proyecta hacia el asta ventral de la médula espinal. Las terminales de estas neuronas contienen también neuropéptidos (substancia P y hormona tirotrófina), estas tres substancias neuroactivas pueden incrementar la excitabilidad de las motoneuronas tanto para glutamato, como para aspartato.

En relación a los tractos descendentes no-monoaminérgicos, éstos se originan de diversas estructuras; tanto el locus coeruleus y los núcleos del rafé poseen neuronas no-monoaminérgicas, otras vías de esta categoría son los tractos rubroespinal, pontino reticuloespinal, bulbo reticuloespinal, vestibuloespinal, y el tectoespinal. Electrofisiológicamente las vías reticuloespinal y vestibuloespinal tienen acciones excitatorias e inhibitorias. El resto de las vías son excitatorias. Probablemente los neurotransmisores para las vías excitatorias sean el glutamato y/o aspartato; el GABA lo es aparentemente para las neuronas inhibitorias vestibuloespinales.

En cuanto a la médula espinal, las interneuronas, que pueden ser de tipo excitatorio o inhibitorio, reciben e integran impulsos provenientes de aferentes primarios, son así también las células que mayoritariamente reciben terminales de los tractos descendentes supraespinales. Estas interneuronas reciben entonces los impulsos de diferentes vías, los integran y los transmiten a su vez a las motoneuronas.

Las interneuronas de tipo inhibitorio emplean dos aminoácidos como neurotransmisores: la glicina y el GABA.

La acción de la glicina es mediada por receptores postsinápticos. Por un lado la glicina es el transmisor de las células de Renshaw en el circuito axonal de motoneurona-colateral recurrente-célula de Renshaw. Por otra parte es el transmisor en las interneuronas Ia inhibitorias de los músculos antagonistas.

El GABA media inhibición pre y postsináptica. En la inhibición presináptica actúa sobre receptores localizados en las terminales de los nervios aferentes; el complejo receptor GABA-A/sitio de unión a benzodiazepinas y sobre los receptores GABA-B.

De esta manera la inhibición presináptica resulta en una reducción de las aferencias hacia las interneuronas y hacia las motoneuronas.

La activación de receptores postsinápticos GABA-A reduce a su vez la actividad de motoneuronas e interneuronas.

Las interneuronas de tipo excitatorio probablemente emplean al aspartato como neurotransmisor, se encuentran involucradas en las vías del reflejo espinal poli-sináptico (mediado por receptores NMDA), e incluyen a las interneuronas propioespinales, que forman conexiones con otras interneuronas excitatorias y terminan en interneuronas inhibitorias glicinérgicas y en motoneuronas.

Se han encontrado también terminales de vías descendentes como lo son la vía monoaminérgica y la corticoespinal hacia las motoneuronas. Las motoneuronas de la médula espinal son de tipo colinérgico, sus colaterales pueden formar sinapsis con otras motoneuronas o con ellas mismas, también inervan a las células glicinérgicas de Renshaw.

En lo referente a las aferentes primarias a la médula espi-

nal, es posible que sea el glutamato su neurotransmisor; siendo receptores no-NMDA los que median reflejos monosinápticos. Han sido detectados en los ganglios de las raíces dorsales neuropéptidos tales como la somatostatina y la sustancia P.

NEUROQUIMICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El análisis de las alteraciones químicas en los ganglios basales ha revelado importantes conocimientos sobre la naturaleza de las enfermedades extrapiramidales, entre ellas la EP, y ha guiado al desarrollo de mejores estrategias terapéuticas para su manejo.

Los neurotransmisores (NT) son sustancias que participan en la comunicación celular en zonas especializadas de las neuronas, denominadas sinapsis. Para la caracterización de una sustancia como NT, esta debe de cumplir con una serie de requisitos anatómo-funcionales, los que han sido definidos conforme se ha avanzado en el conocimiento del funcionamiento de diversos NT en sinapsis específicas. Estos requisitos comprenden: a) la presencia de la sustancia en las terminales sinápticas, b) un mecanismo de síntesis (en algunos casos se encuentra además un mecanismo para su reutilización) del probable transmisor, c) la estimulación, tanto eléctrica como por agentes químicos del tejido nervioso, debe provocar la liberación del NT en forma dependiente de la entrada de calcio en las terminales sinápticas, d) la aplicación de dicho NT, debe producir los mismos cambios electrofisiológicos en las neuronas postsinápticas que la estimulación de una vía nerviosa que utiliza esta sustancia como NT, e) la aplicación de fármacos que bloquean el efecto de la estimulación de una vía nerviosa, deben producir el mismo efecto de la respuesta de la aplicación del supuesto neurotransmisor directamente en el tejido nervioso, f) debe existir un mecanismo de eliminación del transmisor en el espacio sináptico (Werman; Tapia 1980; Orrego).

La información transferida a través de las sinapsis se encuentra mediada principalmente por transmisores sinápticos, los cuales pueden ser de naturaleza excitatoria o inhibitoria, así como también pueden actuar como moduladores de estas dos formas de transferencia de información.

Los ganglios basales tienen un rico y variado contenido de neurotransmisores. Estos incluyen aminoácidos, como el ácido gama-aminobutírico, el glutamato y la glicina; al éster acetilcolina; a las aminas dopamina, noradrenalina, serotonina e histamina; y los péptidos colecistocinina, met y leu-enkefalina, sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, somatostatina, neurotensina, dinorfina, arginina vasopresina, bombesina y hormona liberadora de tirotrófina. En la EP se ha encontrado disminución en la concentración de dichos neurotransmisores, con excepción de la somatostatina, de la arginina vasopresina y de la hormona liberadora de tirotrófina. Es posible que la depresión de dichas sustancias sea debida a la pérdida de la transmisión dopaminérgica.

Las explicaciones de los trastornos funcionales y de las manifestaciones clínicas en la EP, han implicado hallazgos en la alteración en el contenido, actividad, metabolismo, y distribución de diversos neurotransmisores.

Debido a que el objetivo de este trabajo se relaciona con los sistemas glutamatérgico, dopaminérgico y colinérgico, únicamente éstos serán tratados en detalle.

La glutamina y el ácido glutámico

El ácido glutámico (AcGlu), fue propuesto como neurotransmisor por Krnjevic en 1970. Se trata de un NT excitador, provoca despolarización en todas las neuronas centrales en las que se ha estudiado (Krnjevic, 1963). Su síntesis se lleva a cabo en las terminales nerviosas, teniendo como principal precursor a la glutamina (Bradford, 1978; Hanberger 1978).

Su liberación depende de calcio (Bradford 1970 1973 carlos). Su eliminación del espacio sináptico depende de la captura que de él hagan las células contiguas (Logan).

El AcGlu es el aminoácido de mayor concentración y ubicuidad en el tejido nervioso y, participa en una gran variedad de vías metabólicas.

El AcGlu ha sido postulado como precursor del GABA (Baxter, 1979; Tapia, 1978), aunque algo del GABA pudiera ser sintetizado a partir de la putresina (Seiler, 1975). La enzima que sintetiza el GABA a partir de glutamato, es la glutamato descarboxilasa (GAD; Tapia, 1983). Por estudio de inmunocitoquímica, se ha visto que esta enzima se encuentra localizada en las neuronas gabaérgicas de manera exclusiva (Barber, 1978).

En relación al metabolismo del ácido glutámico, su precursor principal es la glucosa, variando su producción a partir de esta última desde el 30% hasta el 80% de la producción total (Balazs, 1965; Shank, 1983). La glucosa es metabolizada a alfa-cetoglutarato a través de la vía glucolítica y del ciclo de Krebs.

Por otro lado, el resto de los precursores del AcGlu, son moléculas que alimentan al ciclo de Krebs: como pueden ser la glutamina, los ácidos pirúvico, láctico, aspártico, acético, propiónico, butírico, cítrico y beta-hidroxibutírico, además del glicerol, la leucina y otros substratos.

La síntesis del AcGlu a partir del alfa-cetoglutarato, se realiza por dos vías principales: a) mediante la transaminación de los aminoácidos con el alfa-cetoglutarato, por la acción de la enzima aspartato amino transferasa, y b) mediante la reacción de la glutamato deshidrogenasa, que conjuga moléculas de amoniaco con alfa-cetoglutarato.

Se ha propuesto que el AcGlu liberado por las terminales nerviosas es capturado por los astrocitos, en donde va a ser convertido en glutamina; en esta forma puede viajar de regreso a las terminales nerviosas para ser convertido en AcGlu y tener la probabilidad de ser utilizado como NT.

De los precursores posibles del AcGlu, la glutamina es de gran importancia puesto que se tiene evidencia de que es el precursor del AcGlu que se libera de las terminales sinápticas (Hanberger, 1979; Bradford 1978). La glutamina es convertida en

AcGlu por la acción de la enzima glutaminasa (glutamino-amino hidrolasa), la forma activada de esta enzima se encuentra fundamentalmente en el tejido nervioso y ha sido relacionada con las terminales sinápticas (Bradford, 1976; Kvamme, 1981; Altshuler, 1984). Las mayores concentraciones de esta enzima se han encontrado en la fracción sinaptosomal de cerebro de ratas (Bradford, 1976).

La glutamina sintetasa que sintetiza glutamina a partir de glutamato y amoníaco, se expresa de manera selectiva en los astrocitos cultivados, aunque en los somas neuronales también puede existir.

Los conocimientos actuales sobre neurotransmisores hacen pensar que la transmisión sináptica excitatoria tanto a nivel supraespinal como infraespinal es principalmente mediada por los aminoácidos glutamato y aspartato, los cuales ejercen su acción a través de un sistema dual de receptores: los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que son dependientes de voltaje y que tienen una larga duración; y los receptores no-NMDA, estos últimos generan una excitación rápida.

Vías glutamatérgicas: El AcGlu es liberado en la corteza cerebral durante la actividad neural, relacionándose con vías córtico-corticales (Fonnum, 1981). Las vías eferentes de la corteza cerebral también se han relacionado con la actividad glutamatérgica; estas vías probablemente llegan al cuerpo estriado ipsilateral (Divac, 1977; Beckstead, 1979; Fonnum, 1981), al tálamo (Fonnum, 1981), y en el cuerpo geniculado (Lund, 1978); las células piramidales del subiculum del hipocampo, tienen proyecciones glutamatérgicas a través del fórnix a varias regiones cerebrales tales como los núcleos de la estria terminal, el hipotálamo mediobasal y los cuerpos mamilares (Swanson, 1977); además, en la médula espinal se ha encontrado una distribución diferencial de AcGlu, siendo los niveles de este aminoácido mayores en las raíces dorsales que en las ventrales.

La Dopamina y sus metabolitos

El término "catecolamina" se refiere, a los compuestos orgánicos que contienen un núcleo catecol (anillo benzeno con dos substituyentes hidroxil adyacentes) y un grupo amino. Dentro de las catecolaminas se incluyen a la dihidroxifeniletilamina (dopamina, DOPA), y a sus productos metabólicos, noradrenalina y adrenalina (Cooper, 1982).

La distribución de la dopamina en el sistema nervioso central de los mamíferos, difiere de la distribución de la noradrenalina, esto sugiere que la dopamina se encuentra presente no únicamente como precursor de la noradrenalina. La dopamina representa más del 50% del contenido total de catecolaminas en el sistema nervioso central de la mayoría de los mamíferos; los niveles más altos de la misma se encuentran en el neocórtico, núcleo accumbens, y en el tubérculo olfatorio. La presencia de la dopamina en los ganglios basales, orienta a pensar en que tiene un papel importante en la función extrapiramidal.

Las catecolaminas se forman en el cerebro, en las células

cromafines, en los nervios simpáticos y en los ganglios simpáticos a través de su precursor aminoácido tirosina. La tirosina es adquirida en la dieta mediante la ingestión de fenilalanina, cuya conversión a tirosina se lleva a cabo en el hígado principalmente por la acción de la fenilalanina hidroxilasa. Una vez formada la tirosina, ésta circula por el torrente sanguíneo en una concentración cercana a los $5 \text{ a } 8 \times 10^{-5} \text{ M}$; el porcentaje de tirosina utilizada para la síntesis de catecolaminas es menor al 2%. Tanto la fenilalanina como la tirosina, son constituyentes normales del cerebro, en donde tienen una concentración similar a la de la tirosina sanguínea.

La primera enzima en la vía biosintética es la tirosina hidroxilasa, que se localiza en todas las neuronas que contienen catecolaminas, y en las células cromafines. Esta enzima es estereoespecífica, requiere O_2 molecular, Fe^{2+} , y tiene como cofactor a la tetrahidropteridina (una bipterina, cuya importancia bioquímica en la EP será discutida en detalle más adelante; es también cofactor de la fenilalanina hidroxilasa), y muestra un alto grado de especificidad por el sustrato. En el cerebro, la tirosina hidroxilasa está asociada con la fracción sinaptosomal.

Debido a que las pteridinas reducidas son indispensables como cofactores (tetrahidropteridina) de la tirosina hidroxilasa, es conveniente señalar que es necesaria la presencia de dihidropteridina reductasa para que al formarse el cofactor, la tirosina hidroxilasa pueda llevar a cabo su función.

El producto de la hidroxilación de la tirosina es la dihidrofenilalanina (DOPA); la segunda enzima involucrada en la biosíntesis de catecolaminas es la dihidrofenilalanina descarboxilasa (DOPA-decarboxilasa), esta convierte a la DOPA en dopamina; se sabe que esta enzima no sólo actúa sobre la L-DOPA, sino que también lo hace sobre todos los L-aminoácidos aromáticos como la histidina, tirosina, triptofano 5-hidroxitriptofano y la fenilalanina.

La dopamina, es convertida en noradrenalina mediante la dopamina-beta-hidroxilasa; esta enzima se encuentra en el cerebro, en los tejidos innervados por el simpático, en los ganglios simpáticos, y en la médula adrenal. Para que pueda actuar, esta enzima requiere de la presencia de oxígeno molecular y del ácido ascórbico como cofactor; los ácidos dicarboxílico y fumárico estimulan la reacción. No muestra un alto grado de especificidad para el sustrato.

La dopamina que no es hidroxilada a noradrenalina por esta enzima, puede ser desaminada por la monoamino-oxidasa (MAO) particularmente en la periferia.

En la médula adrenal, la noradrenalina es N-metilada por la enzima feniletanolamina-N-metil transferasa para formar adrenalina. Esta última enzima, se encuentra prácticamente restringida a la médula adrenal, aunque existen reportes de bajos niveles de actividad de la misma, en el corazón y cerebro de mamíferos. Tampoco tiene mucha especificidad por el sustrato.

Se han propuesto otras vías alternativas para biosíntesis de catecolaminas; como por ejemplo la transformación de tirosina en tiramina, y finalmente ésta en noradrenalina. Sin embargo, la demostración de vías alternas en vivo aún no ha sido bien demostrada.

En general el recambio y la síntesis de monoaminas es más rápido que en el tejido periférico. en relación a la dopamina y la serotonina la síntesis y el recambio de estas son más rápidas que la síntesis de noradrenalina. Esto puede explicar por qué las neuronas dopaminérgicas y serotoninérgicas, contrariamente a las neuronas noradrenérgicas, pueden tener altos niveles de actividad fisiológica sin producir una depleción substancial del transmisor en sus terminales nerviosas. Estas diferencias en el recambio parecen deberse a los altos niveles de tiroxina hidroxilasa asociados con neuronas dopaminérgicas.

Es posible que hormonas circulantes puedan influir en la biosíntesis de las catecolaminas, de esta manera las hormonas esteroideas incrementan la actividad de la feniletanol-N-metil transferasa; el hecho de que la tiroidectomía incremente la conversión de tirosina a noradrenalina, sugiere que los productos normales de la degradación de hormonas tiroideas, actúan como inhibidores endógenos de la biosíntesis de catecolaminas. A su vez, la alteración de los sistemas dopaminérgicos podría ayudar a explicar algunas anomalías endócrinas; se cree que los factores liberadores de la hormona estimulante de los melanocitos y de la hormona de crecimiento, se encuentren bajo el control dopaminérgico; la dopamina es el factor inhibidor principal de la prolactina (Eisler).

No únicamente las concentraciones locales sinápticas de catecolaminas modulan su propia liberación mediante la interacción de autoreceptores presinápticos, sino que también han sido implicadas en la regulación de su liberación a las prostaglandinas, a las aminas basoactivas, a polipéptidos como la angiotensina II y a la acetilcolina; inclusive los autoreceptores presinápticos han sido también implicados en la regulación de la síntesis de dopamina.

Las enzimas principales de la degradación metabólica de las catecolaminas son la monoaminoamino oxidasa y la catecol- O-metil transferasa (COMT). en relación a la MAO, que se puede encontrar tanto intra como extraneuronal, convierte las catecolaminas en sus correspondientes aldehídos, los cuales son oxidados por medio de la aldehído deshidrogenasa hacia el ácido correspondiente (DOPAC, ácido 3, 4, - dihidroxifenilacético). El aldehído también puede ser reducido a alcohol o glicol por medio de la aldehído reductasa. La catecol- O-metiltransferasa, es una enzima relativamente inespecífica que cataliza la transferencia de grupos metilo de la S-adenosin metionina al grupo M-hidroxilo de las catecolaminas y permite la conversión del DOPAC en AHV.

Los metabolitos primarios de la dopamina en el sistema nervioso central son el ácido homovanílico (AHV), el ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), y una pequeña cantidad de 3-metoxitiramina.

La acumulación del AHV en el líquido cefalorraquídeo se ha empleado como un índice de la actividad funcional de las neuronas dopaminérgicas en el cerebro. En la EP, se ha observado una disminución en los niveles de AHV en el líquido cefalorraquídeo. Además, estudios realizados en humanos indican que los fármacos dopaminérgicos pueden influir en los niveles plasmáticos de AHV.

Vías dopaminérgicas. Se han estudiado tres clases de vías dopaminérgicas en relación a la longitud de las fibras eferentes

dopaminérgicas:

a) Vías ultracortas.- Existen dos tipos de estos sistemas, uno de ellos son las neuronas similares a las células amacrinas interplexiformes, que unen las capas plexiformes que unen las capas interna y externa de la retina; y el otro son las células periglomerulares, que unen a las dendritas de las células mitrales de glomérulos adyacentes.

b) Vías de longitud intermedia.- De estas existen tres tipos: las células dopaminérgicas tuberohipofisarias, que proyectan desde los núcleos arcuato periventricular al lóbulo intermedio de la hipófisis y hacia la eminencia media; las neuronas incerto hipotalámicas, que unen al hipotálamo posterior y dorsal con el hipotálamo anterior y dorsal y, los núcleos septales laterales; el grupo medular periventricular, que incluye a las células dopaminérgicas en el perímetro de los núcleos motores dorsales del nervio vago, el núcleo del tracto solitario y las células de la radiación tegmental de la sustancia gris periacueductal.

c) Vías de longitud larga.- Estas unen a las células dopaminérgicas del tegmento ventral y de la sustancia nigra con tres sitios diferentes: el neocórtico (principalmente el caudado y el putamen); la corteza límbica (áreas prefrontal medial, cíngulo y entorrinal); y otras estructuras límbicas (septum, tubérculo olfatorio, núcleo accumbens septi, complejo amigdalino, corteza piriforme). Estos últimos dos grupos se han denominado respectivamente, proyecciones dopaminérgicas mesocortical y mesolímbica.

Los receptores dopaminérgicos se han clasificado en dos subtipos diferentes:

a) Receptor D₁, asociado a la adenilciclasa; se encuentra presente en el cuerpo estriado y sus antagonistas son los alcaloides ergot (bromocriptina)

b) Receptores D₂, no se encuentran asociados a la adenilciclasa; se localizan en las terminales y en los cuerpos neuronales de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y nigroestriatales (autoreceptores), y en terminales de la vía córtico estriada; los alcaloides ergot son agonistas y la butirofenonas son antagonistas.

En la EP se ha encontrado reducción de los niveles de dopamina en la vía nigroestriatal (Bernheimer), y se encuentran lesionados los sistemas dopaminérgicos mesocorticolímbico (Scatton) e hipotalámico (Javoy). La EP no se trata de una patología en la que se encuentre una deficiencia generalizada de la dopamina; de esta manera, el putamen se encuentra más afectado que el caudado, así como la vía nigroestriatal en conjunto en comparación con los otros sistemas dopaminérgicos. Los niveles de dopamina se encuentran más reducidos en el putamen y en el núcleo caudado (80-90%), que en el núcleo accumbens, corteza cerebral e hipotálamo (50-60%) (Javoy); cabe mencionar que se encuentra preservado el sistema dopaminérgico descendente a la médula espinal.

La dopamina, tiene un papel relevante en un cierto número de funciones estriatales: regulación de la motilidad, mecanismo de

filtro para el control del tono, elaboración de la estrategia de aprendizaje, y regulación de la retroalimentación del balance autonómico.

Existe heterogenicidad en los mecanismos estriatales dopaminérgicos, lo que se ve reflejado en la existencia de "islas de dopamina" y "estriosomas" en el estriado, las cuales tienen diferentes composiciones en aminor, acetilcolina y péptidos (Graybiel).

La pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales en la EP, es seguida de cambios funcionales en los ganglios basales denervados. Esto es debido a mecanismos compensatorios pre y postsinápticos:

a) Hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas remanentes, con un incremento en el metabolismo dopaminérgico, que se ve reflejado por los altos valores ANH/DOPA tanto en el estriado como en la substancia nigra de los pacientes con EP.

b) Hipersensibilidad de los receptores D2 postsinápticos. Observándose un incremento en el número de los receptores D2 de dopamina en el putamen de los individuos con EP, en relación con el grado de severidad de pérdida neuronal (Javoy).

La deplesión de células dopaminérgicos precede en muchos años a la aparición de los síntomas; de hecho es necesaria una pérdida del 70 al 80 % de la dopamina estriatal para que se manifiesten los síntomas.

Las Bioterinas

El conocimiento de la química de las bioterinas data de 1940 cuando Purrmann, describió la estructura de tres pigmentos: La xantopterina, la isoxantopterina y la leucopterina. Heinrich Wieland, en 1941 denominó pteridina al anillo básico de estos compuestos (pirasino-2,3-d-piramidina).

El término bioterina, engloba un conjunto de compuestos que tienen en común la estructura 2-amino-4-hidroxipterina, y que pueden existir en sus formas tetrahidro, dihidro, o completamente oxidadas.

Las bioterinas, la molibdoterina y pterina son conocidas como pteridinas no conjugadas, en tanto que el folato se conoce como pterina conjugada; esto se debe a la unión del p-aminobenzilglutamato a la pteridina (Nichol).

La tetrahidroxibioterina (BH4) es el cofactor esencial de una familia de hidrolasas de aminoácidos aromáticos dependientes de pteridina (Kaufman, 1963).

Este concepto tiene gran relevancia puesto que en la actualidad se acepta que uno de los principales elementos en la regulación a largo plazo de la actividad de la TH5, y por ende de la síntesis de dopamina, es la concentración de la BH4 (Nagatsu, 1981), además de la síntesis de nuevas moléculas de la enzima (inducción). Cualquier factor que aumente la concentración de BH4 en el neostriado estimulará la actividad de la TH5, y consecuentemente, la síntesis de dopamina.

De las tres hidrolasas pteridin ion dependientes (fenila-

lanina hidrolasa, FAH; tirosina hidrolasa, TH; y triptofano-5-hidroxilasa, T5H), las dos últimas enzimas catalizan el paso limitante de la biosíntesis de las catecolaminas (dopamina, noradrenalina y adrenalina) e indolaminas (serotonina y melatonina) (Hosoda, 1966; Nagatsu, 1972, 1981), respectivamente.

La T5H, enzima limitante en la síntesis de serotonina, requiere de BH4 como cofactor (Lovenberg, 1967), y vale la pena mencionar al respecto que el neocestriado recibe innervación serotoninérgica proveniente de los núcleos del rafe medio y dorsal (Olpe, 1977), por lo que se ha sugerido que existe biopterina también en las terminales serotoninérgicas neocestriales.

La biosíntesis de BH4 se realiza en el tejido nervioso, y se ha demostrado también que tanto la BH4 como la dopamina se encuentran en las terminales nigro-estriales; Nagatsu ha reportado una considerable disminución (aproximadamente un 50%) en la concentración de biopterina neocestriatal en pacientes con EP.

El precursor de la BH4 es el guanosin-5-trifosfato (GTP), que se convierte en 7, 8-dihidroneopterina trifosfato (NPTH2-P3) por la acción de las GTP-ciclohidrolasas (GTP-CH) I y II (Gal, 1982). La NPTH2P3 se convierte en 6-(1,2-dioxopropil)-7,8-dihidropterina (DODP), por la enzima A2, dependiente de magnesio (Eto y col, 1976; Tanaka, 1981).

Este compuesto es reducido por NADPH2 y por una designada A1 (Tanaka, 1981) para producir las 6-lactil-7,8-dihidropterina (sepiapterina). La sepiapterina es reducida por la sepiapterin reductasa dependiente de NADPH2 para transformarse en la 7,8-dihidrobiopterina (BH2) (Kapatos, 1982).

Finalmente, la BH2 de esta vía biosintética, se transforma en BH4 por acción de la folato reductasa (Gal, 1982).

Como hemos dicho, la tetrahidrobiopterina es el cofactor de la tirosina hidroxilasa (TH), esta última es dependiente de la concentración de la BH4 (Kaufman, 1974; Hirata, 1983; Acheson, 1981). La TH es responsable de la síntesis de dopamina, por lo que se encuentran íntimamente relacionadas, ya que ambas se localizan en las terminales dopaminérgicas.

Ya que la dopamina (así como la noradrenalina y la serotonina), se encuentra disminuida en los cerebros de pacientes con EP, ha sido de particular interés el conocimiento sobre el cofactor hidroxilasa. Debido a la correlación que existe entre la TH y la BH4 en las terminales dopaminérgicas, se ha sugerido la disminución del contenido del cofactor en los cerebros de los pacientes con EP. Lista y col. (1986), demostraron que la biopterina que se encuentra en el neocestriado corresponde a la BH4; por otra parte se ha encontrado en estudios post-mortem, que el contenido de BH4 se encuentra disminuido en un 80% en el estriado de pacientes con EP en relación a muestras control.

Acetilcolina

La acetilcolina (AC) es el único NT aceptado de bajo peso molecular que no sea un aminoácido ó un derivado de ellos. La

vía biosintética de la AC tiene una sola reacción enzimática.

La AC, para su formación requiere de la catalización efectuada por la acetiltransferasa de colina. Esta reacción ocurre entre la acetil CoA y la colina, dando como resultado la formación de AC y CoA.

En el cerebro, la glucosa y el citrato parecen ser las mejores fuentes para la síntesis de AC.

En teoría, la acetil CoA puede proceder de la glucosa, del citrato, ó del acetato; y es sintetizada en la mitocondria. La biosíntesis de este cosustrato no es específica de las neuronas colinérgicas, ya que esta substancia participa en muchas vías metabólicas. El tejido nervioso no es capaz de sintetizar colina, la que se deriva de la dieta y es llevada a las neuronas a través del torrente sanguíneo.

La acetiltransferasa de colina se origina en el pericarion y mediante mecanismos de transporte axonal llega a localizarse en las partículas de las terminales nerviosas de las neuronas del núcleo interpeduncular, núcleo caudado, retina, epitelio corneal, y raíces ventrales de la médula espinal.

La AC es hidrolizada por las colinesterasas, de éstas existen dos tipos: la específica ó acetilcolinesterasa, y la inespecífica ó butirilcolinesterasa. En general, el tejido neural contiene acetilcolinesterasa, que se encuentra asociada con las membranas sinaptosomales, axonales y gliales. Esta enzima se forma en el cuerpo celular y localmente en el axón, y probablemente mediante neurotubulos se desplaza a través del axón hasta las terminales nerviosas.

Por su parte la AC se localiza en el cuerpo neuronal, su axón y en las vesículas sinápticas y en el citoplasma sinaptosomal de las terminales nerviosas.

Se piensa que la AC puede actuar como un transmisor sensorial en receptores térmicos, en terminales para gusto, en quimio-receptores, y en la recepción de dolor.

La AC es el NT utilizada por las motoneuronas de la médula espinal. En el sistema nervioso autónomo, es el NT de todas las neuronas preganglionares y de las neuronas parasimpáticas postganglionares. Es utilizada en muchas sinapsis en el cerebro, en particular, en los núcleos basales hay muchos cuerpos celulares que sintetizan AC, estas neuronas tienen amplias proyecciones a la corteza cerebral. En el estriado y en el núcleo accumbens septi, sólo se encuentran interneuronas colinérgicas.

La actividad del marcador de actividad colinérgica, la acetiltransferasa de colina (ATC) se ha encontrado normal ó disminuida en el estriado de individuos con EP.

En la EP, la actividad de la ACT se ha encontrado disminuida en muchas regiones corticales inervadas por los grupos neuronales colinérgicos localizados en el área de los núcleos basales y septales mediales del prosencéfalo basal. Se ha correlacionado a la demencia de la EP con la degeneración del sistema colinérgico innominadocortical (Dubois, 1983).

Johanssen y Ross (1965) (En: Barbeau, 1986) fueron los primeros investigadores en describir una disminución en los niveles de los metabolitos de la serotonina y de la dopamina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EP.

Los niveles de dopamina, DOPAC, AHV, y de 5-HIAA en LCR, se

han encontrado bajos en pacientes con EP (Baraczkap, Volicer, Gibson). Los niveles de estas sustancias reflejan su concentración cerebral (Hornykiewicz, Teychenne). En la mayoría de los casos no ha sido posible correlacionar consistentemente los niveles de estos metabolitos con ninguno de los síntomas, con el estadio de la enfermedad, ni con la duración ó progresión de los síntomas. Además, ya que estos hallazgos no son específicos para la EP, no han podido ser usados con propósitos diagnósticos.

Estas mismas conclusiones, se extienden para los hallazgos en LCR de los pacientes con EP en relación a diferentes aminoácidos. Se han determinado niveles bajos de ácido glutámico en el LCR de estos enfermos.

Existen anomalías también en cuanto a péptidos y enzimas. Reportándose niveles bajos de tetrahydrobiopterina en el LCR de sujetos con EP (LeWitt).

Los niveles de BH₄ en el LCR parecen reflejar la patología bioquímica en la enfermedad de Parkinson, siendo para pacientes con una edad promedio de 63 años, el contenido total de biopterina en el LCR de 14.3 ± 1.4 pmol/ml; y para sujetos normales de 20.5 ± 1.5 pmol/ml (LeWitt).

Asimismo, se han demostrado alteraciones en las concentraciones en LCR de otras sustancias en la EP, tales como del GABA, encefalinas, etc.

FISIOLOGIA DEL CONTROL MOTOR

A la actividad motora se le puede estudiar mediante el análisis de ciertos parámetros mensurables tales como la velocidad, fuerza, aceleración, frecuencia, amplitud y reclutamiento motoneuronal; a éstas se les llama características invariables.

Por otra parte, la métrica absoluta del movimiento (velocidad, amplitud, etc), deben tener un paralaje o correlación con la edad, experiencia, entrenamiento, medio ambiente, a estas últimas se les llama características variables del movimiento.

El estudio de las características del movimiento es indispensable para llegar a conocer a fondo su fisiología y su fisiopatología, y por ende, desde un punto de vista práctico, obtener una interpretación clínica científica de los mismos con mejores resultados terapéuticos.

Los movimientos que los sistemas motores pueden desarrollar se dividen en tres grandes grupos que pueden sobreponerse entre sí:

a) Movimientos voluntarios.- Se trata de movimientos propósitos, y tienen un objetivo específico. Pueden ser iniciados en respuesta a un estímulo externo ó a la voluntad de realizarlos; pueden ser aprendidos, y su realización mejora con la práctica.

b) Respuestas reflejas.- Son movimientos involuntarios, rápidos y estereotipados; usualmente están controlados en forma graduada por el estímulo desencadenante.

c) Patrones motores rítmicos.- Combinan características de los movimientos voluntarios y de los reflejos, únicamente la iniciación y terminación de su secuencias son voluntarios; una vez iniciada la secuencia de movimientos relativamente estereotipados, los movimientos repetitivos pueden continuar automáticamente en forma semejante a un reflejo.

Cada movimiento efectuado en una articulación, es debido a la contracción de un grupo muscular llamado agonista; cuya acción es contrapuesta por los músculos antagonistas, que ayudan a desacelerar el movimiento.

Para que un movimiento pueda ser efectivo, los sistemas motores deben tener las siguientes características:

a) Los sistemas motores deben enviar comandos convenientemente, en cuanto a su secuencia temporal a muchos grupos musculares al efectuar una acción específica. Esto se debe a que generalmente un movimiento implica la acción sobre varias articulaciones.

b) Deben realizar ajustes posturales mientras se realiza una

acción, por ejemplo deben ejercer una acción sobre los músculos antigravitatorios cuando se desplaza lateralmente un brazo.

c) Deben tomar en consideración la biomecánica del aparato motor (músculos, huesos, articulaciones), con el objeto de compensar la inercia.

Para poder llevar a cabo sus funciones apropiadamente, los sistemas motores tienen un continuo flujo de información sensorial. Los sistemas sensoriales transforman la energía física en información neural, y proveen una representación interna del mundo externo, cuya función principal es extraer la información necesaria para guiar los movimientos del repertorio conductual. Los sistemas motores transforman la información neural sensorial en energía física utilizando dicha información para seleccionar la respuesta apropiada y realizar ajustes durante la ejecución de un movimiento.

Los componentes de los sistemas motores se encuentran organizados como niveles de control jerárquicos, y a cada uno de estos niveles llega la información sensorial que le es necesaria para la función que controla.

Información sensorial en el control motor

La visión, la audición, y los receptores sensoriales de la superficie corporal proporcionan información acerca de la situación de los objetos en el espacio, así como de nuestra posición en relación a ellos. Los propioceptores en músculos y articulaciones, así como el aparato vestibular, informan a los sistemas motores acerca de la longitud y tensión musculares, de los ángulos de las articulaciones, así como de la posición del cuerpo en el espacio.

En el caso de movimientos lentos ó secuenciales, la información sensorial es usada para corregir errores del movimiento en proceso. Esto se realiza mediante dos mecanismos diferentes. El primero de ellos, es la señal de retroalimentación (feedback negativo) (se utiliza para mantener ó modular una variable, como la posición ó la fuerza), mediante la cual los sistemas sensoriales comparan la posición actual de una extremidad con la posición a la que debe llegar y realizan la corrección necesaria. El proceso llamado regulación consiste en el mantenimiento de una variable al rededor de la señal de referencia que permanece constante.

Los eventos que requieren de una gran velocidad, emplean el control de "feed-forward", que permite tener la información del medio externo "en forma anticipada"; esto requiere de la experiencia y el aprendizaje previos, así como de formación de modelos internos; un ejemplo lo constituye el atrapar una pelota que avanza a gran velocidad, lo cual requiere predecir la trayectoria y el lugar del punto en que la mano la interceptará.

Los procesos operantes para la retroalimentación y el feed-forward son diferentes. En el primero, el proceso es lento y existe un control momento a momento de las señales de error que son computadas continuamente; en cambio, en el feed-forward el

control es generalmente intermitente y el estado resultante es reevaluado después de que la respuesta ha sido completada.

Niveles jerárquicos del control motor

Existen tres niveles jerárquicos en el control motor: la médula espinal, tallo cerebral y áreas motoras corticales; éstas se encuentran organizadas también en paralelo.

La médula espinal y el tallo cerebral corresponden a los niveles bajos en la organización jerárquica, y tienen la capacidad de generar patrones complejos espacio-temporales de activación muscular en la forma de reflejos; esto permite a los centros superiores generar comandos relativamente generales sin tener que especificar los detalles de la acción motora.

Por medio de su organización paralela, los sistemas motores pueden producir comandos que actúen directamente en el nivel más bajo de la cadena para ajustar la operación de los circuitos reflejos.

La combinación de mecanismos jerárquicos y paralelos, resulta en una sobreposición de diferentes componentes funcionales de los sistemas motores, similar a lo que se encuentra en los sistemas sensoriales. Esta sobreposición es también importante en la recuperación de funciones después de lesiones locales.

La médula espinal es el nivel más bajo jerárquicamente, contiene circuitos neuronales que median una variedad de reflejos automáticos y estereotipados. En ella, la red de interneuronas que organiza la conducta refleja también se encuentra involucrada en los movimientos voluntarios, ya que el control de las interneuronas converge finalmente en las motoneuronas que innervan a los músculos esqueléticos.

Las motoneuronas a este nivel, se concentran en núcleos motores, formando columnas que se extienden de uno a cuatro segmentos espinales. La organización espacial de estos núcleos sigue dos reglas funcionales: una regla proximal-distal, y una regla flexor-extensor.

De acuerdo a la primera regla, las motoneuronas que innervan a los músculos más proximales, se encuentran localizadas más medialmente. De acuerdo a la segunda regla, las motoneuronas que innervan a los músculos extensores tienen una localización ventral.

Esta organización, se refleja también en la que tienen las interneuronas locales y las neurona propioespinales que terminan en más de un segmento. Las interneuronas más mediales de la zona intermedia proyectan a los núcleos motores mediales que controlan a los músculos axiales de ambos lados del cuerpo; mientras que las más laterales, lo hacen en las motoneuronas que innervan a los músculos ipsilaterales más distales.

Los axones de las neuronas propioespinales se dirigen hacia arriba y abajo de la sustancia blanca de la médula espinal y terminan tanto en interneuronas como en motoneuronas localizadas varios segmentos alejados de sus cuerpos celulares. Los axones de las neuronas propioespinales mediales corren en columnas ventrales y mediales, extendiéndose a través de toda la médula espinal; las neurona propioespinales más laterales interconectan un menor número de segmentos y son menos difusas topográficamente.

Este patrón de organización, permite que los músculos axiales, los cuales son innervados desde muchos segmentos espinales, sean coordinados durante el ajuste postural. En contraste, los músculos distales de las extremidades, que tienden a ser usados independientemente, son controlados por los sistemas propioespinales laterales más altamente específicos.

El siguiente nivel de la jerarquía motora es el tallo cerebral, que contiene tres sistemas neuronales (medial, lateral y aminérgico), cuyos axones proyectan y regulan las redes segmentales de la médula espinal. Estos sistemas integran a las informaciones visual y vestibular con aferencias somatosensoriales y tienen un papel importante en la modulación de circuitos espinales motores para el control de la postura, además, ejercen control sobre los movimientos oculares y de la cabeza.

Muchos grupos neuronales de este nivel proyectan a la substancia gris de la médula espinal, existiendo dos vías principales. Las vías mediales terminan en la parte ventromedial de la substancia gris de la médula espinal, e influyen sobre las motoneuronas que innervan los músculos axiales y proximales. Las vías laterales terminan en la parte dorsolateral de dicha substancia e influyen sobre las motoneuronas que controlan a los músculos distales de las extremidades. Las vías aminérgicas constituyen el tercer sistema, se ramifican difusamente a través de la médula espinal.

El sistema medial tiene tres componentes principales: los tractos vestibulo espinales (medial y lateral), los tractos retículo espinales (medial y lateral), y el tracto tectoespinal.

Las fibras que descienden en el cuadrante lateral de la médula espinal, terminan en la porción lateral de la zona intermedia y entre los grupos dorsolaterales de motoneuronas, innervando a los músculos más distales de las extremidades. La vía descendente principal lateral del tallo cerebral es el tracto rubroespinal, cuyas fibras descienden a través del bulbo hasta la parte dorsal de la columna lateral de la médula espinal.

Las vías mediales proveen el sistema de control básico postural, sobre el cual las áreas motoras corticales pueden organizar movimientos más altamente diferenciados. Las vías laterales funcionan en formas más variadas, controlando los músculos distales usados en una diversidad de movimientos finos.

Dos tipos de vías aminérgicas envían axones a toda la médula espinal. Estas vías son el sistema cerulo-medular (noradrenérgico); el otro, es el sistema rafe-medular (serotoninérgico). Estos dos sistemas terminan en la zona intermedia y en los núcleos motores de la médula espinal; neuronas individuales envían colaterales hacia muchos segmentos.

El más alto nivel del control motor consiste de tres áreas de la corteza cerebral: la corteza motora primaria, el área premotora lateral (corteza premotora), y el área suplementaria motora.

Cada área proyecta directamente a la médula espinal a través del tracto córtico espinal, así como indirectamente a través de los sistemas motores del tallo cerebral. Las áreas premotora y suplementaria también proyectan a la corteza motora primaria. Estas áreas son importantes para la coordinación y la planeación compleja de las secuencias de movimiento. Ambas áreas reciben

información de las áreas de asociación corticales, parietal posterior y prefrontal.

Programa motor y plan motor

Algunos autores definen al programa motor como un conjunto de reglas para ejecutar un movimiento y el momento de sus acciones pueden ser pronosticados, de esta forma, un movimiento único y rápido de una articulación emplea un programa único en términos generales.

Esta conclusión se basa en la observación de la estrecha relación existente entre la amplitud y la velocidad de los pasos motores individuales que conforman todo un movimiento; por ejemplo se han encontrado patrones espaciotemporales constantes entre las diferentes etapas de movimiento de la locomoción, escritura, articulación de lenguaje, etc.

Sin embargo, algunos movimientos complejos se ejecutan mediante programas motores separados, uno después del otro, sin que exista correlación entre los tiempos tomados para llevar a efecto los movimientos, y por lo tanto en este caso no es posible predecir cuando ocurrirá el segundo movimiento a partir de la observación del primero.

Es por esto que se piensa que existan una serie de reglas que controlan por separado al primer y al segundo movimiento, son a este conjunto de reglas a lo que se llama programa motor.

A la combinación de programas motores necesarios para poder ejecutar un acto motor complejo se le conoce como plan motor.

Parte de la función del plan motor sería la de indicar el momento de ejecución de los programas motores individuales que conducirán la movimiento global.

Otro punto de discusión acerca del control motor lo constituye la interrogante acerca de si el cerebro controla el movimiento a manera de asa abierta o cerrada.

En el caso de control por medio de asa abierta las alfa motoneuronas serían activadas directamente por señales supraespinales. En cambio, en el control por medio de asa cerrada se requieren sistemas de retroalimentación, dichos mecanismos pueden tener un papel importante en la realización de movimientos secuenciales.

Cerebelo y Ganglios Basales

En adición a los tres niveles jerárquicos anteriormente mencionados, otras dos partes del cerebro regulan la función motora: el cerebelo y los ganglios basales.

El cerebelo participa en el control de movimiento fino, comparando los comandos motores descendentes con la información acerca de la acción motora resultante. Esto lo puede realizar actuando sobre el tallo cerebral y sobre áreas motoras corticales que proyectan directamente a la médula espinal, monitoreando tanto su actividad como las señales de retroalimentación sensorial que reciben de la periferia. Los ganglios basales reciben

aferencias de todas las áreas corticales y proyectan principalmente hacia áreas de la corteza frontal concernientes con la planeación motora.

Las porciones de la corteza cerebral más altamente relacionadas con el control del movimiento (área motora suplementaria, corteza premotora, corteza motora, corteza somatosensorial y lóbulo parietal superior), tienen proyecciones organizadas topográficamente a la porción motora del putamen.

Las eferencias de este, llamadas circuito motor de los ganglios basales, se dirigen de regreso a las áreas motora suplementaria y premotora de la corteza cerebral. Estas áreas se encuentran interconectadas recíprocamente una con otra y con la corteza motora, y todas tienen proyecciones descendentes directas a los centros motores del tallo cerebral y de la médula espinal. Por lo tanto las funciones motoras de los ganglios basales a través de estas áreas corticales motoras y de sus proyecciones descendentes.

La actividad de algunas neuronas en los ganglios basales semejan a la de las células de las áreas motora y suplementaria motora; esta actividad, se relaciona con movimientos activos y pasivos discretos y selectivos direccionalmente. A pesar de esta semejanza, la actividad de las neuronas en el putamen difiere de las corticales. En respuesta al seguimiento visual, las células en los ganglios basales que son selectivas para el movimiento descargan después que la de las áreas motoras corticales; las neuronas en el putamen son más selectivas para la dirección del movimiento de una extremidad que para la activación de músculos específicos. Esto indica que los ganglios basales no tienen un papel significativo en la iniciación de movimientos desencadenados por un estímulo, y no especifica directamente la fuerza muscular necesaria para la ejecución del movimiento.

Probablemente, los ganglios basales facilitan selectivamente algunos movimientos y suprimen otros; en forma análoga a lo que ocurre con los campos receptivos en los sistemas sensoriales. Alternativamente, los ganglios basales pueden comparar comandos para movimiento de los campos motores precentrales con la retroalimentación propioceptiva del movimiento en desarrollo; esto puede ser útil para regular el movimiento, o para monitorear sus consecuencias.

Aparte de la relación que tienen los ganglios basales con las funciones motoras voluntarias, existen por lo menos otros tres circuitos que conectan a esta región con el tálamo y la corteza.

a) El circuito oculomotor.- El área frontal ocular y muchas otras áreas corticales proyectan hacia el cuerpo del caudado, este a su vez lo hace hacia el colículo superior y hacia el área frontal ocular a través del tálamo. Este circuito interviene en el control de los movimientos oculares sacádicos.

b) Circuito prefrontal dorsolateral.- La corteza prefrontal dorsolateral y otras áreas corticales de asociación proyectan hacia la cabeza dorsolateral del caudado, el cual lo hace a su vez de regreso hacia la corteza prefrontal dorsolateral a través del tálamo. Este circuito probablemente se relaciona con aspectos de memoria concernientes con la orientación en el espacio.

c) Circuito lateral orbitofrontal.- Este circuito une a la

corteza orbitofrontal lateral con el caudado ventromedial. Se piensa que pueda estar involucrado en la habilidad de cambiar una conducta.

FI SIOPATOLOGIA

A grandes rasgos, la integración de los conocimientos surgidos en diversas disciplinas que investigan la génesis de la EP han llevado a pensar que factos desencadenantes (ambientales, hormonales; toxinas exógenas), inciden sobre la susceptibilidad genética del paciente; ésto provocaría un incremento en el recambio de catecolaminas tanto a nivel central como periférico, lo que aumentaría la cantidad de radicales libres y neuromelanina intracelulares con la consecuente alteración de membranas y organelos; esto último iniciaría respuestas autoinmunes contra neurofilamentos con la formación de cuerpos de Lewy, conduciendo finalmente a la muerte neuronal. Esto comprendería también una aceleración del proceso de envejecimiento neuronal. La pérdida de neuronas pigmentadas crearía un círculo vicioso, ya que las neuronas que permanecieran funcionales incrementarían, a su vez, en forma compensatoria en un intento por substituir la actividad de las células perdidas, el recambio de catecolaminas, acelerándose el proceso degenerativo.

El trastorno que resulta de la pérdida del balance de los neurotransmisores en los ganglios basales, ha explicado a la fecha los síntomas de la EP.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el temblor de reposo de la EP, refleja contracciones alternas de músculos agonistas y antagonistas con una oscilación del orden de los 4 a 7 Hertz; y depende de interacciones complejas entre osciladores centrales y las propiedades mecánicas de la extremidad, así como de mecanismos reflejos segmentarios y suprasegmentarios (Stein, 1978). De tal manera que el efecto de los osciladores centrales repercute sobre asas periféricas inestables (Alberts, 1965).

El temblor no es modificado por bloqueadores de receptores de los husos musculares, lo que implica que la oscilación central se expresa por su acción directa sobre las neuronas motoras alfa. Sin embargo, la estimulación propioceptiva aferente del movimiento pasivo incrementa la velocidad del temblor subyacente.

Electrofisiológicamente, mediante la utilización de electro-miografía, es posible demostrar descargas de actividad eléctrica alternante entre grupos musculares opuestos.

El estriado es un sitio de alta actividad colinérgica. Parece ser que la acetilcolina tiene un efecto excitatorio sobre las neuronas Golgi tipo 2 del neostriado, dicho efecto se vería contrarrestado por la dopamina, neurotransmisor que tiene un efecto inhibitorio en dichas neuronas (Hornykiewicz).

Las explicaciones sobre las alteraciones bioquímicas en el temblor de la EP, refieren una hiperactividad colinérgica en los ganglios basales secundaria a una deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado. De acuerdo con esta teoría, una deficiencia de dopamina, conduciría a una mayor actividad de la acetilcolina, provocando un incremento en la liberación de GABA desde el putamen hacia el globo pálido.

Es hacia el núcleo ventrolateral que se proyecta el globo pálido; la destrucción de este núcleo de relevo, que se encuentra entre la proyección del globo pálido y la corteza cerebral, suprime el temblor. No se sabe de qué manera el aumento de actividad de las neuronas colinérgicas estriadas se traduciría en un bombardeo rítmico del globo pálido hacia el núcleo talámico de relevo; sin embargo esto ocasionaría la producción de descargas oscilatorias en las neuronas talámicas.

Es temblor de la EP, se debería entonces a oscilaciones en el sistema tálamo-cortical; sin existir en este caso, para su producción, una influencia determinante de los mecanismos reflejos periféricos. Una prueba de ello han sido los experimentos de Ohye (Ohye, 1970), realizados en monos a los que produjo temblor parkinsoniano mediante lesiones del tegmento mesencefálico ventromedial, y cuyas descargas talámicas asociadas persistieron posteriormente a la realización de rizotomía dorsal.

La idea de la existencia de osciladores centrales, también se apoya en el hecho de la identificación de neuronas tanto en globo pálido, como en el tálamo, que descargan repetitivamente con la misma frecuencia que tiene el temblor (Cordeau, 1960; Jasper, 1966).

Las descargas talámicas, al excitar neuronas corticales activarían planes y programas motores de movimiento alternante cuya información, al partir de las motoneuronas se traduciría finalmente en la manifestación clínica del temblor de reposo.

La rigidez, en la EP, es una forma de resistencia a los movimientos pasivos.

Fisiopatológicamente, la rigidez de la EP, refleja un incremento tónico directo de los impulsos que descienden de la corteza cerebral hacia la motoneurona alfa espinal (con una co-activación alfa-gama normal), como consecuencia de un control anormal de la innervación por parte del globo pálido. Simultáneamente, se encuentran activadas las innervaciones agonistas y antagonistas. Estudios con EMG han demostrado alteraciones en la actividad refleja de latencia prolongada, esta alteración podría ser un factor contribuyente al incremento de tono en esta enfermedad (Lee).

El sustrato neuroquímico de la rigidez del parkinsonismo está, relacionada con la degeneración de la proyección dopaminérgica nigro-estriada que tiene lugar en la enfermedad.

Se ha postulado que el defecto principal responsable de la rigidez consiste en una incapacidad de los ganglios basales para regular adecuadamente el circuito reflejo de alimentación anterógrada cortical que influye sobre los movimientos lentos.

La estimulación eléctrica del núcleo caudado en animales, conduce a la activación selectiva de neuronas fusimotoras "estáticas", las cuáles son más sensibles a los cambios de longitud muscular.

Sin embargo, algunos investigadores refieren que más que encontrarse involucrados los grupos musculares per se, existe alteración directa de los patrones de movimiento (Benecke, 1986).

El mayor grado de anomalía en la Enfermedad de Parkinson es la acinesia, este déficit motor está caracterizado por una latencia prolongada para iniciar una acción, lo que es seguido por una lentitud en el movimiento subsecuente.

La acinesia está asociada a una alteración en la programación motora, la que depende de distintas variables (edad, experiencia, entrenamiento, medio ambiente) involucradas en el movimiento. Dicha lentitud se exacerba si las tareas que el paciente debe realizar son simultáneas o si se desarrollan en secuencia.

Ya que estas alteraciones ocurren ó se incrementan cuando el enfermo intenta combinar movimientos gobernados por patrones motores individuales, la anormalidad de movimiento puede ser vista como un déficit en la capacidad de planeación motora.

Barbeau (1986) describe cuatro componentes principales de la acinesia: a) defecto en la iniciativa motora, mediante el estudio del tiempo de reacción motora, observó que existe un retraso en los pacientes con EP en la iniciación del movimiento, debido probablemente a una alteración de un mecanismo de "integración central", y aunque para algunos autores este retraso se lleva a cabo en la programación motora en la corteza motora frontal, para Barbeau, los ganglios basales han perdido la capacidad para "correr" el plan motor sin la necesidad de "pensar" en él; concluye que esta alteración es debida a un retraso en el feedback integrador de la información sensorial, el cual normalmente permite el libre paso de una sub-rutina a la siguiente; aunado a lo anterior, existe un defecto en la motivación cinética, que probablemente incluye un factor de vigilancia y un contenido emocional inespecífico; b) Defecto en la melodía cinética (habilidad para cambiar rápidamente de un patrón motor al siguiente); el paciente parece ser capaz de conceptualizar y generar únicamente un sólo plan ó programa motor a la vez. Cualquier cambio requiere de la interpretación de los datos de feedback y la reformulación tanto de tácticas como de estrategias. c) Defecto en la estrategia de aprendizaje; de acuerdo con este autor, ésto se observa en los pacientes que no tienen alterada su inteligencia, memoria, ni funciones perceptuales y que aparentan encontrarse bradipsíquicos; d) Fatiga rápida; presente en los enfermos acinéticos aún cuando realizan un solo patrón motor.

Algunos autores han propuesto que la base de la bradicinesia, rigidez y disminución en el repertorio de movimientos, es un trastorno del procesamiento de aferencias sensoriales provenientes de mecanorreceptores, utilizadas en la generación y ejecución de movimientos (Tatton).

Por otra parte, la acinesia, ha sido atribuida a una interrupción de las vías ascendentes dopaminérgicas en la región hipotalámica. Sin embargo, en la mayoría de los casos del mutismo acinético, la administración del precursor dopaminérgico (L-dopa) no se acompaña de efectos benéficos significativos.

La bradicinesia, como signo de alteración motora, debe diferenciarse de la falta de motivación motora, que representa un síntoma de depresión severa. Las fenotiacinas, que actúan como agentes bloqueadores de dopamina, provocan bradicinesia sin inducir concomitantemente una depresión del estado emocional.

Antiguamente se creía que la acinesia y la bradicinesia dependían de la rigidez, sin embargo, la observación de que ciertas lesiones estereotóxicas eliminan la rigidez sin alterar la acinesia ni la bradicinesia, han llevado a pensar que se trata de manifestaciones clínicas con una base fisiopatológica diferente (Meyers).

Recientemente ha sido demostrado que los individuos con EP y depresión asociada tienen niveles más bajos de 5-HIAA, metabolito de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo, que aquellos que no tienen depresión; lo que sugiere que la depresión puede ser intrínseca a la EP, siendo secundaria a una disminución de aminas biógenas.

En relación al aspecto bioquímico de la demencia en la EP se ha encontrado una disminución en el número de receptores D-2 estriatales; y en forma no significativa, aumento de receptores colinérgicos muscarínicos en la corteza frontal (Rinne) esto último quizás como efecto de hipersensibilidad de dichos receptores. Debido a que la somatostatina se encuentra localizada dentro de las neuronas intrínsecas de la corteza cerebral humana, la reducción en los niveles corticales de somatostatina en pacientes demenciados implica que la demencia en la EP tiene un componente cortical. La alteración en la corteza cerebral tanto de aferencias subcorticales colinérgicas como de las neuronas intracorticales somatostatinérgicas, posiblemente indique que el substrato fisiopatológico de la demencia en pacientes con EP involucra lesiones de estructuras corticales y subcorticales (Javoy).

NEUROPATOLOGIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los núcleos que conforman el sistema extapiramidal muestran alteraciones inespecíficas en los enfermos con EP, principalmente pérdida celular.

El hallazgo patológico más consistentemente reportado son cambios en la sustancia nigra, particularmente en la pars compacta, observándose despigmentación de la misma y pérdida neuronal. Esta pérdida neuronal en la sustancia nigra, muchas veces es asimétrica, y se le ha relacionado con la discrepancia en las manifestaciones clínicas de un hemisferio y otro, así como en las fluctuaciones motoras durante la administración de L-DOPA (Kempster).

Las neuronas remanentes pueden o no contener neuromelanina, y cuerpos de inclusión descritos por Lewy (1913), quien describió las inclusiones citoplasmáticas hialinas concéntricas, que pueden observarse en casi todos los casos de las células que contienen melanina en los enfermos con Parkinson; los cuerpos de Lewy se observan ocasionalmente (alrededor de un 5%) en el material control. No únicamente se observan los cuerpos de Lewy en las células pigmentadas, es posible encontrarlos en la sustancia innominada, en núcleos del tallo cerebral y en los cuernos laterales de la sustancia gris de los segmentos torácicos de la médula espinal, así como en las dendritas de las neuronas de los ganglios simpáticos.

Se ha encontrado pérdida neuronal en otros núcleos pigmentados tales como el locus coeruleus y el núcleo dorsal del vago.

Tinciones para mielina pueden ocasionalmente mostrar pequeñas áreas de desmielinización en el cuerpo estriado, o alrededor de él.

En la EP se ha encontrado, atrofia cortical difusa, lo que

sugiere se trate de una enfermedad degenerativa cerebral difusa.

Aún en pacientes con EP sin demencia, se han llegado a encontrar cambios histopatológicos similares a los de la enfermedad de Alzheimer, con degeneración granulovacuolar y alteraciones neurofibrilares, así como placas seniles; estos cambios tipo Alzheimer son hasta seis veces más comunes en los pacientes con EP que en controles.

JUSTIFICACION

En la Enfermedad de Parkinson, sus manifestaciones clínicas (temblor, rigidez, bradicinecia, etc.) son de apreciación subjetiva, y de acuerdo a la experiencia clínica del examinador. Las escalas internacionalmente reconocidas para su diagnóstico y clasificación, muestran igual deficiencia; además de no ser específicas para esta enfermedad, y de expresar principalmente el grado de deterioro global del paciente y su nivel de dependencia en la vida cotidiana.

Lo anterior interfiere con la comparación adecuada y precisa de los diferentes estudios efectuados sobre este padecimiento entre los diversos grupos de investigadores.

Por lo tanto, es necesario contar con pruebas de índole neurofisiológica (pruebas de integración motora no invasivas) que reflejen en forma objetiva, medible, reproducible y graficable los signos que se presentan en esta patología y que afectan el control motor. Lo mismo es válido para la determinación de marcadores bioquímicos en LCR específicos para la EP, que muestren la severidad de la enfermedad, y que orienten a factores pronósticos, de respuesta terapéutica y de clasificación de los pacientes con EP.

De esta manera, al lograrse los objetivos planteados en este estudio, podemos tener un mejor conocimiento de la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson, y con ésto, una mejor selección de los casos en la terapéutica farmacológica, así como en las alternativas neuroquirúrgicas; y con ello incidir de manera racional en una enfermedad que tiene una gran importancia epidemiológica y una notable repercusión social y económica.

OBJETIVOS

1) Conocer la confiabilidad de las PIM en la valoración del movimiento, tanto normal como en la EP.

2) Conocer y comparar los parámetros de ejecución de las diferentes pruebas de integración motora, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con EP.

3) Comparar la ejecución en las PIM en condición control y con la administración de Sinemet y Akineton.

- 4) Correlacionar las PIM con los mecanismos fisiopatológicos de los diferentes signos de la EP.
- 5) Identificar un marcador bioquímico en LCR específico para la EP.
- 6) Identificar un marcador bioquímico en LCR del grado de severidad de la EP.
- 7) Identificar a los pacientes con EP que responden adecuadamente a la administración de levodopa.
- 8) Identificar diferentes grupos de pacientes con EP.

MATERIAL Y METODOS

En este trabajo de investigación los sujetos estudiados fueron diestros, pertenecieron a ambos sexos, distribuyéndose de la siguiente manera:

Grupo I.

Pacientes con enfermedad de Parkinson (EP)

Subgrupo I.a

Pacientes a quienes se midieron los niveles de neurotransmisores (NT) y los metabolitos (MB) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), N = 29.

Subgrupo I.2

Aquellos pacientes, que además de efectuarse lo anterior, realizaron pruebas de integración motora (PIM), N = 14.

Se generaron tres condiciones diferentes con esta muestra:

- 1) Pacientes en condición basal (sin fármacos)
- 2) Los mismos casos con administración de Sinemet (L-DOPA 250 mg/carbidopa 25 mg).

El Sinemet fué administrado en presencia del explorador en dosis única y una hora antes de realizarse las PIM.

- 3) Los mismos casos con administración de Akinetón (biperidén, 2 mg c/8 hrs, 6 mg al día).

El Akinetón fué administrado durante 3 días previos al estudio, y la última dosis fué recibida por los pacientes 3-5 hrs antes de efectuarse las PIM.

La administración de los fármacos fué por vía oral.

Entre el empleo de L-DOPA, y de biperidén transcurrió un mes sin utilizarse medicamentos con los pacientes.

Grupo II.

Pacientes sin enfermedad de Parkinson (NoEP), N = 11

Grupo control para medición de niveles de NT y MB en LCR.

Subgrupo II.a

Pacientes sin enfermedad neurológica, N = 7

Subgrupo II.b

Pacientes con alguna enfermedad neurológica diferente a EP (estudios de mielografía para problemas de discopatía lumbosacra), N = 4

Grupo III.

Grupo control de voluntarios sanos (VS) para medición de PIM
N = 17.

HIPOTESIS

1) H1: Existen diferencias significativas entre los grupos control y el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson en las diferentes pruebas de integración motora y/ó en los niveles de los marcadores bioquímicos en LCR.

H0: No existen diferencias significativas entre los grupos control y el grupo de pacientes parkinsonicos en las diferentes pruebas de pruebas de integración motora y/ó en los niveles de los marcadores bioquímicos en LCR.

2) H1: Existe correlación entre las diferentes pruebas de integración motora y los niveles de los marcadores bioquímicos en LCR.

H0: No existe correlación entre las diferentes pruebas de integración motora y los niveles de los marcadores bioquímicos en LCR.

VARIABLES

1) Variable independiente: Pacientes con Enfermedad de Parkinson.

2) Variable dependiente:

Escalas de valoración clínica de la Enfermedad de Parkinson

Pruebas de integración motora: temblor (frecuencia, amplitud); rigidez (movimiento lineal); acinesia (tiempo de reacción).

Niveles de marcadores (NT y MB) en LCR: ácido glutámico, glutamina, biopterina, ácido homovanílico.

Los sujetos fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios:

A) Criterios de Inclusión:

a) Edad: Los sujetos control correspondieron a los grupos etarios de los individuos con Enfermedad de Parkinson.

b) Sexo: Ambos sexos fueron incluidos.

c) Se realizó el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson de acuerdo a su historial clínico, exámen neurológico y puntuación de las escalas clínicas internacionales de evaluación de la Enfermedad de Parkinson, anotándose lateralidad cerebral. Se realizaron exámenes de laboratorio y gabinete con el fin de verificar el diagnóstico de Enfermedad de Parkinson Idiopático.

d) Pacientes con discopatía lumbosacra, ó con alguna enfermedad neurológica diferente a la EP incluyendo movimientos anormales, que requirieron punción lumbar.

e) Aceptación voluntaria de los sujetos en su colaboración para el estudio.

B) Criterios de Exclusión:

a) Los pacientes con Enfermedad de Parkinson no tuvieron patología sistémica o neurológica asociada, incluyendo aquellos que tuvieron alteraciones auditivas.

b) Personas que por su baja condición cultural no pudieron ejecutar las pruebas por falta de comprensión ó colaboración.

PROCEDIMIENTO

En todos los grupos se realizó una historia clínica detallada, con exámen neurológico completo.

En los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, se llevó a cabo la estadificación de cada caso dentro de 5 escalas internacionalmente reconocidas para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson, dichas escalas son : a) Hoehn-Yahr, b) Escala de actividades de la vida cotidiana de Schwab-England, c) Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, d) Escala de Incapacidad de la Universidad de Northwestern, y e) Escala de Enfermedad de Parkinson de Nueva York, los formatos de historia clínica y de seguimiento de los pacientes, así como las definiciones y formatos de las diferentes escalas se encuentran en los anexos.

Se efectuaron pruebas de laboratorio tales como química sanguínea, electrólitos séricos, etc., para identificar afecciones neurológicas ó sistémicas (diabetes, uremia, etc.) que pudieran cursar con alteraciones motoras.

Se realizó tomografía computarizada de cráneo con el fin de identificación etiológica de la EP.

La biopterina, el ácido glutámico, la glutamina y el ácido homovanílico se determinarán en muestras obtenidas de líquido cefalorraquídeo obtenidas por punción lumbar.

El procedimiento para conservar las muestras, y para la determinación de cada uno de los compuestos fué el siguiente:

Se tomaron muestras de 5 ml de LCR obtenido por punción lumbar. Los 5 ml se dividieron en 2 alícuotas: una de 4.5 ml para medir biopterinas, y otra de 0.5 ml para medir el resto de los marcadores. De inmediato se agregó a la primera 50 ng de D1-6-metil-7,8-dihidropteridina (estándar interno), y a la segunda, 8 ml de ácido perclórico concentrado (11.64 N). Las muestras se transportaron en hielo seco para determinaciones de los compuestos en estudio.

Determinación de biopterina

Se determinaron las biopterinas totales. Se siguió un método que combina el de Fukushima y Nixon (1980), y el de Kapaots y cols. (1982). Consiste en una oxidación en medio ácido (véase Aceves y col., 1990). En este estudio se agregaron a la muestra de LCR 2 ml de 2 N de ácido tricloroacético, y 2 ml de solución iodada compuesta de 1% I₂, y 2% KI. Después de 1 hr de incubación, el exceso de iodo se eliminó agregando 1 ml de ácido ascórbico al 1%. La muestra fué centrifugada a 27 000 g, por 30 min, y el sobrenadante fué pasado primero por una columna catiónica (Biorad AG50X-4, 100-200 mesh, H+), la cual se lavó con agua, y luego se eluyó con 10 ml de NH₄OH 1M. A continuación, el eluado se pasó por una columna aniónica (Biorad AG1X-8, 200-400 mesh, Ac-). Después de lavar la columna con agua, se eluyó con 3 ml de ácido acético 1M. Luego el eluado fué liofilizado. El liofilizado fué resuspendido en 400 μ l de ácido clorhídrico 0.005 N, de los cuales se inyectaron 200 μ l al cromatógrafo para la detección de las biopterinas, midiendo su fluorescencia endógena. La fase móvil fué metanol/agua al 5%, y el flujo 1 ml/min. La cuantificación se realizó comparando la señal fluorométrica de la muestra con la de estándares conocidos, corrigiendo las posibles pérdidas por el porcentaje de recuperación del estándar interno agregado al momento de tomar la muestra.

El rango biopterinas en LCR para sujetos normales es de 20.5 \pm 1.5 pmol/ml.

Determinación del resto de NT y MB

Para su determinación se siguió el procedimiento de Donzanti y Yamamoto (1988), que usa derivación precolumna con ortoftalaldehído, y la detección electroquímica con doble electrodo.

El rango de normalidad de ácido glutámico en LCR es de 1.8 μ mol/L; para la glutamina es de 602 μ mol/L; y para el ácido homovanílico de 290 nmol/L.

Pruebas de Integración Motora

Se realizó la medición cuantitativa del temblor en condiciones de máxima amplitud (mientras el paciente realiza cálculos matemáticos sencillos). Se utilizará un acelerómetro para la transducción del movimiento.

Se utilizó un transductor de movimiento (SPA Grass) colocado en el dedo índice de ambas manos con tela adhesiva. Se conectó el transductor de movimiento a un polígrafo Grass Modelo 75 en un amplificador AC, con filtros de 1-100 Hz y calibrado para obtener "X" cm de deflexión por cada 2 cm de movimiento del dedo. El registro se realizó a 10 mm/seg. Se indicó al paciente que colocara los brazos en el descansa-brazos del sillón donde se encontraba sentado, con las manos colgando en los extremos, y se le hizo contar en voz alta del 1 al 100 durante el registro. Se seleccionó el brote del temblor que tuviera la amplitud máxima. Se analizó en forma independiente el temblor de la mano derecha y de la mano izquierda.

La señal del temblor fué amplificada y registrada en papel para registro permanente.

La rigidez se midió a través del desplazamiento lineal de cada una de las extremidades en el espacio (en m/seg).

Velocidad del movimiento lineal. En el acelerómetro (OLVERA INS.) se indica al paciente oprimir en forma alterna los microinterruptores ("microswitches") colocados a una distancia de 1

metro, tratando de hacer el mayor número de restablecimientos ("resets") en un periodo de 10 seg. El acelerómetro se encuentra conectado a un polígrafo GRASS 75 para el registro gráfico del puntaje alcanzado por el paciente. Se mide en forma independiente la velocidad para cada brazo y se expresa el resultado en m/seg.

Para las piernas existen dos pedales separados por una distancia de 0.5 m que el paciente tiene que oprimir en forma alterna lo más rápido posible. El registro y la cuantificación de los resultados son semejantes que para las manos.

Tiempo de reacción (medición de **acinecia**). Con la mano colocada sobre el microinterruptor ("microswitch") del acelerómetro y auriculares en los oídos para dar tonos simples al azar, se pidió al paciente que respondiera oprimiendo el interruptor al oír el tono, con la mayor velocidad posible. Tanto el interruptor que aprieta el sujeto, como el que produce el tono se encuentran conectados al polígrafo para inscribir el momento en que son accionados, y a un generador de estímulos auditivos ("click") superior al nivel umbral auditivo, de la misma duración y frecuencia, de tipo bipolar, 20 estímulos por extremidad evaluada. Previo a dicha evaluación se aplicaron 5 estímulos para habituar al sujeto a una adecuada respuesta. Se midió en forma independiente el tiempo de reacción para ambas manos y pies, realizándose en un orden secuencial, es decir, mano derecha, mano izquierda, pie derecho, pie izquierdo. El resultado se expresa en milisegundos.

Las pruebas de integración motora se realizaron en condición control (sin fármacos), durante administración de dosis única de Sinemet, y durante la administración de Akineton.

Las punciones lumbares, así como la determinación de los marcadores bioquímicos se efectuó únicamente durante la condición control.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de los resultados, se utilizó la media como medida de tendencia central; la desviación y el error estándar, como medidas de variabilidad. Asimismo, se realizaron frecuencias y porcentajes de los datos.

Para el análisis inferencial, se utilizó la estadística paramétrica, ya que las variables se encuentran en nivel de medición de razón e intervalar empleándose las siguientes pruebas: para la correlación de las variables, una prueba "r" de Pearson; y para el contraste de la misma, una prueba "t" de Student. Para la comparación de dos grupos independientes, una prueba "t" de Student. Para la comparación de dos condiciones en el grupo EP se usó una prueba "t" de Student para muestras correlacionadas. Para la comparación de 3 condiciones diferentes, un análisis de varianza para muestras correlacionadas.

RESULTADOS

Los resultados de este trabajo de investigación, se dividieron en 4 partes:

I. Descripción de los datos generales de los tres grupos de sujetos estudiados:

a) Pacientes con enfermedad de Parkinson (EP)

A quienes se midieron los niveles de neurotransmisores (NT) y los metabolitos (MB) en el líquido cefalorraquídeo (LCR); y aquellos que además de efectuarse lo anterior, realizaron las pruebas de integración motora (PIM).

En esta parte se presentan los resultados de la correlación entre las diferentes escalas de valoración clínica que se aplicaron a los pacientes con EP.

b) Grupo control para medición de niveles de NT y MB en LCR, en pacientes sin EP

b.1 Pacientes sin enfermedad neurológica

b.2 Pacientes con alguna enfermedad neurológica

c) Grupo control de voluntarios sanos (VS) para medición de PIM.

II. Pruebas de Integración Motora

En la segunda parte se describen los resultados de las pruebas de integración motora: temblor (frecuencia y amplitud), movimiento lineal y tiempo de reacción, tanto en VS como en 14 casos de EP, comparando los resultados de la ejecución de dichas pruebas en ambos grupos, en condición basal.

III. Efectos de Fármacos en pacientes con EP

En esta parte, se describen los resultados de la realización de las PIM durante la administración de Sinemet y Akinetón, y la comparación de dichos resultados con la condición basal.

IV. Descripción de los resultados referentes a la correlación de los diferentes NT y MB:

Entre ellos mismos, con las pruebas de integración motora, y con la escala clínica UPDS.

I. Datos generales de los sujetos

Se estudiaron 10 pacientes con EP del sexo femenino y 19 del sexo masculino, quienes presentaron un promedio ($X \pm EE$) de edad de 59.6 ± 2.99 años y de 56.63 ± 3.17 años respectivamente (Tabla 1).

En el grupo de pacientes NoEP se estudiaron 5 sujetos del sexo femenino y 6 sujetos del sexo masculino, cuyos promedios de edad fueron 26.4 ± 2.27 años y 32.8 ± 9.51 años, respectivamente (Tabla 1).

Del grupo control VS, se estudiaron 12 mujeres con un promedio de edad de 52.33 ± 3.86 años, y 5 hombres con una media de edad de 56.2 ± 3.00 años (Tabla 1).

En la tabla 2 se muestra el promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con EP. Como se puede ver, las mujeres presentan un promedio de 32.4 ± 6.92 meses y los hombres de 42.52 ± 9.01 meses de duración de la enfermedad hasta el momento del estudio. El promedio del tiempo de evolución de la EP en los sujetos en general, fué de 39.03 ± 6.35 meses (Tabla 2).

Por otra parte, como anteriormente se mencionó, de los 29 pacientes con EP, a quienes se les midieron los niveles de marcadores bioquímicos, sólo a 14 de ellos se les hicieron PIM. De estos pacientes, 4 fueron del sexo femenino con un promedio de edad de 57.5 ± 4.64 años, y 10 del sexo masculino con una edad de 54.8 ± 4.03 años. El tiempo de evolución promedio de las primeras fué de 37.25 ± 14.54 meses, y de los segundos 49.1 ± 12.96 meses (Tabla 3).

Con respecto a la lateralidad del temblor, se encontró que 2 pacientes presentaban temblor unilateral, 10 temblor bilateral, y 2 no tenían temblor (Tabla 4).

A todos los pacientes con EP ($N=29$), se les aplicaron 5 escalas de evaluación clínica utilizadas para conocer el grado de severidad e incapacidad en el desempeño de las actividades de la vida cotidiana en el enfermo con EP. Las escalas empleadas fueron: Hoehn y Yahr (H-Y), Escala de Actividades Cotidianas Schwab y England (S-E), Escala de Incapacidad de la Universidad Northwestern (NUDS), Escala para la Enfermedad de Parkinson de la Universidad de Nueva York (NYDS), y la Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDS).

Estas escalas se correlacionaron entre sí para determinar entre cuáles de ellas existía una relación mayor, que reflejara las alteraciones de la EP de la manera más completa; de este modo se podría utilizar para los propósitos subsiguientes de este estudio la escala más adecuada, dado que con este análisis realizado con las escalas es posible observar la validez de las mismas. En la tabla 5 se muestran los resultados de las correlaciones realizadas; siendo la SE y la UPDS las escalas que mostraron mayores significancias ($r = 0.94$, $P \leq 0.0005$). Sin embargo, se seleccionó la UPDS para los análisis posteriores, puesto que es una escala resultante de la unificación de los criterios específicos para la EP que considera síntomas y signos propios de dicha patología.

II. Pruebas de Integración Motora

Con el objeto de saber si los instrumentos de medición de las PIM eran adecuados para distinguir las anomalías motoras de los pacientes con EP, y tener mediciones que sirvieran de control para compararlas con los enfermos con EP, las PIM se realizaron a VS y tanto como a pacientes con EP.

Las tres pruebas de integración motora se llevaron a cabo en los 17 sujetos VS, y en 14 pacientes con EP; todos ellos diestros, analizándose por separado los resultados: para el temblor, la mano derecha e izquierda; y para movimiento lineal y tiempo de reacción, la mano derecha, mano izquierda, pie derecho y pie izquierdo.

Considerándose que existe un deterioro cuando disminuye la velocidad de ejecución del movimiento lineal, y cuando se incrementa el tiempo de realización de las pruebas de tiempo de reacción. Por el contrario, ante mayor sea la velocidad del movimiento lineal, el paciente se encuentra menos afectado por la rigidez, y tiene menos acinesia cuando la velocidad del tiempo de reacción es menor.

En primer lugar se obtuvieron los promedios de los valores resultantes de la realización de las PIM de todos los casos de VS y sujetos con EP. Se hizo entonces análisis del grupo total de VS y EP, comparándose los promedios entre ambos grupos en condición basal para movimiento lineal y tiempo de reacción.

Ya que los VS obviamente no tenían temblor, este análisis comparativo de pruebas entre VS y el grupo EP no se podía realizar.

El grupo EP mostró para cada una de las PIM en condiciones basales (sin fármacos), diferencias significativas en relación al grupo VS.

En la tabla 6, se muestran los valores resultantes del análisis realizado mediante la prueba "t" de Student para muestras independientes.

Como se ve en las gráficas 1 y 2, los pacientes con EP presentaron una velocidad de ejecución del movimiento lineal menor que el grupo VS; y la de TR mayor en el grupo EP que en el grupo VS.

Obsérvese la variabilidad de la ejecución en ambas pruebas, la cual es mayor en el grupo EP, particularmente en el TR.

Una vez que se demostró, la utilidad de las PIM para el estudio de la EP, la siguiente pregunta a responder fué si existía el mismo tipo de afección motora (rigidez ó acinesia) en un hemisferio que en el otro; y si esto era cierto, conocer si el grado de afección para cada hemisferio era similar. Además se necesitaba conocer si existía una correlación entre el temblor, la rigidez y la acinesia.

Se procedió a correlacionar las PIM entre sí en estos pacientes, en condición control (sin fármacos), mediante una prueba

r de Pearson (Tabla 7).

Todos los pacientes de EP, presentaron rigidez y acinecia; cuando alguna de estas alteraciones motoras se encontraba en un hemisferio, también existía para el contralateral. Por caso individual, se observó una semejanza en la severidad de la alteración motora para ambos hemisferios. El análisis de correlación mostró que en forma grupal, el grado de severidad del trastorno motor en un hemisferio, era proporcional al del hemisferio contralateral (Gráfica 3).

Las únicas relaciones significativas entre las diferentes PIM fueron entre rigidez y acinecia.

Por otra parte, al correlacionarse los resultados del movimiento lineal y el tiempo de reacción de la misma mano, se encontró una relación inversa, esto es, que a mayor velocidad del ML, menor es el TR al estímulo auditivo (Gráfica 4).

Con respecto al temblor, no se encontraron correlaciones significativas entre su frecuencia y amplitud, ni entre éstas y las otras PIM (Tabla 7).

III. Efectos de fármacos en las PIM realizadas a los pacientes con EP.

Dado que la observación general en la clínica es de mejoría en los pacientes con EP, con la utilización de L-DOPA y de anticolinérgicos, se administraron estos a los pacientes con EP. En esta investigación, se compararon los resultados de las PIM entre la condición basal y las condiciones con fármacos (L-DOPA y Biperidén).

De esta manera, en el análisis (ANOVA) en grupo (N = 14) no se encontraron modificaciones significativas en la realización de las PIM con el empleo de fármacos (Tablas 8 y 9).

Sin embargo, en la práctica clínica cotidiana, los pacientes reportan cambios con la utilización de dichos fármacos, lo cual es confirmado durante la exploración neurológica.

En la gráfica 9, se muestran los resultados de la proporción en que cambió cada paciente (a partir del promedio de la velocidad de realización de ML y TR con las 4 extremidades - valoración total de la función motora en cada paciente -) en el ML y en el TR, bajo los efectos de cada uno de los fármacos a partir de su condición basal.

Con respecto al movimiento lineal, se consideró mejoría en los pacientes con EP, cuando se incrementó su velocidad de ejecución y con respecto al tiempo de reacción, cuando su velocidad disminuyó.

Como puede verse, algunos pacientes mejoraron con el empleo de ambos fármacos, otros, se deterioraron con ambos fármacos y otros, mejoraron con uno y, se deterioraron con el otro fármaco.

En cuanto al temblor (frecuencia y amplitud), no se llevó a cabo el análisis de los promedios, ya que se tenían pacientes con EP sin temblor o, con temblor unilateral, y al promediarlos se anulaban los resultados de las mediciones entre sí.

El encontrar reiteradamente referido en la literatura la existencia de pacientes con "hemiparkinson", nos condujo a determinar en que condición motora se encontraba cada extremidad por separado, en cada uno de nuestros pacientes.

En las Tablas 10 a 12, se muestran los efectos que la L-DOPA y el biperidén tuvieron sobre cada PIM en los 14 pacientes con EP. Es importante hacer énfasis en que en algunos casos no sólo no tuvo efecto alguno el empleo de fármacos, sino que incluso deterioraron a los pacientes, particularmente la L-DOPA.

En las tablas se observan los cambios que presentaron los pacientes a partir de su condición control (basal sin fármacos). Como se ve, con el empleo de L-DOPA, en cuanto a temblor, se observó que el efecto de este fármaco puede diferir entre una mano y otra en un mismo paciente (en una mano puede disminuir, mientras que aumenta en la otra la frecuencia ó la amplitud del temblor). Por otra parte, mientras que en una mano es posible que se incremente la frecuencia, en esa misma mano puede disminuir la amplitud, lo contrario también puede encontrarse.

Sin embargo, en aquellas extremidades en las que en condición basal no existía temblor, no se manifestó este con el empleo de L-DOPA.

Las observaciones anteriores en cuanto a temblor, fueron igualmente válidas cuando se utilizó biperidén.

En cuanto a la rigidez, el empleo de biperidén deterioró a un mayor número de casos que la L-DOPA; lo contrario sucedió con la acinesia, deteriorándose una mayor cantidad de pacientes cuando se utilizó la L-DOPA.

Ya que se observó que la respuesta a los fármacos, difería en cada caso, en cada extremidad y con cada PIM, se procedió a conocer en qué proporción se producían los cambios por efecto de los fármacos a partir de su propio control.

De esta manera, de las gráficas 10 a 15, en su parte superior (A y B), se muestra la proporción en que cada paciente (los porcentajes de cambio) cambió a partir de su condición basal (0.0 en la gráfica), su ejecución motora en cada PIM bajo los efectos de la L-DOPA del biperidén.

El estudio se realizó para cada extremidad en cada una de las PIM.

Encontramos cuantitativamente que existe heterogeneidad en la respuesta, tanto a la L-DOPA, como al anticolinérgico, y para las diferentes extremidades de un mismo individuo, encontrándose también diferencias de individuo a individuo.

En virtud de los resultados anteriores, se decidió agrupar a los casos de acuerdo a su respuesta, con el fin de saber si los cambios en las PIM por efecto de los fármacos eran significativos o no lo eran. Esta comparación se realizó mediante una prueba "t" de Student para muestras correlacionadas.

En las partes inferiores (C y D) de las gráficas 10 y 11, se puede observar que el temblor se incrementa en ambas manos bajo el efecto de L-DOPA. No se presentó disminución del temblor en forma significativa ni con la L-DOPA, ni con el biperidén (Tabla 13).

En relación a la rigidez (Tabla 14 y Gráficas 12 y 13), se encontraron una mejoría para todas las extremidades con el empleo de ambos fármacos, presentándose significancias más altas con el

biperidén.

En la Tabla 15 y Gráficas 14 y 15 se muestran los resultados obtenidos para la acinesia, con el empleo de L-DOPA cerca del 50% de los casos mejoraron y el otro 50% se deterioró, incrementándose la acinesia. El biperidén mejoró de la acinesia cerca del 72% de los casos mejoraron, deteriorándose un 28% de ellos.

Un indicador importante del efecto de los fármacos considerado en este estudio fué la variabilidad que se presentó en las PIM, es decir el patrón de respuesta que los pacientes presentaron en cada prueba motora. En las gráficas 16 a 20 se presentan los promedios, la diferencia media, y la dispersión (error estándar) de los pacientes en cada prueba.

De esta manera se puede observar que la frecuencia del temblor oscila en un rango de 4-6 Hz, y que los cambios significativos con los fármacos fueron pequeños, y dentro de este mismo rango característico de la EP. Por el contrario, la amplitud del temblor, presentó una mayor variabilidad entre los sujetos tanto en condición control como con el empleo de fármacos.

La rigidez, tanto en condición control como con los fármacos, tuvo una menor variabilidad que la acinesia.

IV. Correlación entre los NT y MB

Siendo uno de los objetivos del proyecto encontrar un neurotransmisor y/o metabolito que sirva como marcador bioquímico del grado de severidad y progresión de la EP, se estudiaron los niveles en LCR del ácido glutámico (AcGlu), glutamina (Glu), biopterina (Biop) y ácido homovanílico (AHV).

Al compararse los niveles de estos NT y MB en los pacientes sin enfermedad neurológica, con aquellos que tenían alguna enfermedad neurológica diferente a EP, no se encontraron diferencias significativas (prueba "t" para dos muestras independientes). Por lo que se agruparon ambas muestras incrementándose el número de sujetos que servirían como control (grupo NoEP) para el estudio de los NT y MB en la EP (Tabla 16).

Al correlacionar los NT y MB del grupo de pacientes NoEP entre sí, no se encontró ninguna significancia (prueba r de Pearson) (Tabla 17).

De esta manera se obtuvo un grupo control (N=11) comparable con el grupo EP (N=29).

Se llevó a cabo la comparación entre estos dos grupos mediante una prueba "t" para dos muestras independientes, y se encontraron diferencias significativas en los niveles de glutamina y biopterina, siendo éstos menores en el grupo EP (Tabla 18 y Gráfica 21).

Posteriormente se correlacionaron los niveles de NT y MB entre sí en los pacientes con EP, únicamente la glutamina y la biopterina se relacionaban entre sí significativamente (r de Pearson) (Tabla 19 y Gráfica 22).

Con el fin de saber si algún NT ó MB estaba asociado con alguna de las PIM, se llevaron a cabo las correlaciones (r de

Pearson), encontrándose significativas las correlaciones entre el AcGlu y el ML y el TR. Cabe mencionar que la Biop se correlacionó exclusivamente con la FXMI (Tabla 20).

A mayor AcGlu mayor velocidad en el ML y menor en el TR, en otras palabras, ante mayor concentración de AcGlu en el LCR de pacientes con EP, mejores condiciones clínicas, con menor rigidez y menor acinesia.

Con esto se obtuvo un marcador en LCR lumbar que se estaba asociado con el grado de severidad de la EP (Gráficas 23 y 24).

Ya que los niveles del AcGlu se dispersaba en los pacientes con EP, en un rango que iba desde 0.137 $\mu\text{mol/L}$, hasta 5.33 $\mu\text{mol/L}$, se dividieron a los pacientes en 3 subgrupos: A= 0.0-0.49 $\mu\text{mol/L}$, B= 0.5-0.9, y C= 1 ó más $\mu\text{mol/L}$ de AcGlu (Gráficas 25 y 26). Los subgrupos A y B se distribuyeron relacionándose con mayor grado de rigidez y de acinesia, en cambio en subgrupo C se relacionó con menor rigidez y acinesia. De este modo es posible identificar 2 grandes grupos de pacientes con EP, los subgrupos A y B por un lado, forman el grupo de pacientes con un mayor deterioro, con niveles de AcGlu por debajo de 1 $\mu\text{mol/L}$; y por otro lado el subgrupo C engloba a los pacientes con un menor deterioro y con niveles altos de AcGlu. Por lo tanto existieron por lo menos dos grandes grupos de pacientes con EP en relación a sus niveles de AcGlu con ML y TR.

Con el objeto de identificar cuáles eran los pacientes que se deterioraban con el empleo de L-DOPA y el anticolinérgico, se sobrepusieron en las Gráficas 25 y 26 el signo + para los pacientes que se deterioraron con L-DOPA, y el signo X para los pacientes que se deterioraron con biperidén. De manera general, se puede apreciar que los pacientes deteriorados fueron principalmente aquellos del subgrupo C, es decir aquellos pacientes con un menor grado de severidad de la EP, en particular para la acinesia y en relación al empleo de la L-DOPA.

En virtud de que algunos pacientes se deterioraban y otros no con el empleo de fármacos, se decidió agruparlos en relación a su respuesta a la L-DOPA y al biperidén, con el objeto de encontrar algún marcador en LCR que pudiera pronosticar dicha respuesta a los fármacos, y con ello llegar a un tratamiento racional de los pacientes con EP.

Los pacientes que no se deterioraron con el empleo de L-DOPA, tuvieron una mayor correlación entre el AcGlu y el ML, en cambio la acinesia se relacionó con la Glu. El temblor se correlacionó con Biop y AHV principalmente. Por otra parte el AHV se relacionó también con el TR (Tabla 21 y 22).

Debemos señalar que el AHV se correlacionó con el ML y el TR en los pacientes que no se deterioraron con biperidén.

Las correlaciones en los pacientes que se deterioraron con el empleo de fármacos fueron muy inespecíficas, y aún cuando fueron significativas, no es posible su interpretación debido a la N pequeña que tuvieron (Tabla 23).

Finalmente se realizaron correlaciones entre la UFDS y los diferentes NT y MB, encontrándose una baja correlación únicamente con el AHV, que estaría en favor de los autores que piensan que la degeneración nigroestriatal se encuentra directamente relacionada con toda la constelación de signos y síntomas de la EP (Tabla 24).

DISCUSION

Las diferencias significativas encontradas en las PIM de ML y TR entre los grupos VS y EP, confirmaron que los instrumentos de medición de las mismas, son adecuadas para discriminar el movimiento normal, de las alteraciones motoras ocasionadas por la EP. Asimismo, el hecho de encontrar constantemente una menor variabilidad en los resultados de las PIM en el grupo VS, es un dato indirecto de que las PIM son confiables, ya que se obtuvieron mediciones similares en todos los VS.

La gran variabilidad de la velocidad con que se realizó el TR, en comparación con el ML, en el grupo de pacientes con EP, muestra que la severidad de la acinesia en este grupo fluctuaba en un mayor rango que la rigidez.

En la literatura se habla de la existencia de "hemiparkinson", sin embargo nuestros estudios no lo confirman así en relación a la rigidez y a la acinesia, ya que todos nuestros pacientes tuvieron estas alteraciones motoras y en un grado similar para ambos hemicuerpos, aún en los casos en que no existía temblor, ó en aquellos pacientes con temblor unilateral.

La no existencia de correlación entre temblor ni con rigidez ni con acinesia, supone mecanismos fisiopatológicos diferentes para el temblor.

La correlación significativa entre rigidez y acinesia, supone mecanismos fisiopatológicos relacionados.

El hecho de que a todos los pacientes con EP se les detectara tanto rigidez como acinesia con las PIM, podría sugerir que dichos signos pueden pasar desapercibidos por la exploración clínica y por la apreciación del mismo paciente.

El encontrar rigidez y acinesia, y no así temblor en algunos pacientes es contrario a las afirmaciones de algunos autores con respecto a que este último signo es generalmente el que inicialmente se manifiesta, por el contrario, la impresión con estos resultados sería que el temblor se agrega a la rigidez y a la acinesia posiblemente preexistentes.

Algunos autores mencionan que el temblor disminuye conforme se incrementa la severidad de la acinesia; sin embargo en los casos en que mejoró la acinesia (TR) bajo el efecto de L-DOPA y el biperidén, no necesariamente se incrementó la frecuencia y/ó la amplitud del temblor, es más, en algunos pacientes disminuyen estas características del temblor,

Por otra parte, el efecto diferente de los fármacos sobre la frecuencia y la amplitud del temblor, sugieren que tengan substratos fisiopatológicos independientes uno de otro; no necesariamente la disminución de la frecuencia, conlleva a la disminución de la amplitud, siendo posible observar incremento en la frecuencia y disminución de la amplitud, en la misma mano de un paciente.

Además la existencia de una gran variabilidad en la ampli-

tud, en condición control y en su respuesta a los fármacos, y el hecho de ser menor la variabilidad de la frecuencia del temblor en ambas condiciones corrobora lo anterior.

De esta manera, la frecuencia estaría posiblemente relacionada al llamado "oscilador central" (pálido y NVL del tálamo) y a su repercusión en planes y programas motores de movimiento alterno; y la amplitud estaría programada con mecanismos infra-segmentarios y periféricos.

La ocurrencia de temblor en un hemicuerpo, y la presencia de temblor con frecuencia y amplitud disímil a las de la extremidad contraria, tiene diferentes explicaciones posibles. Una de ellas, sería la existencia de grados de lesión diferentes en dos vías de un "oscilador común"; otra sería, la existencia de dos "osciladores diferentes", cada uno de ellos con distinto grado de lesión. El hecho de que ninguno de los fármacos utilizados generaran temblor en la mano que en condición basal (sin fármacos) no lo tenía, y haberse encontrado cambios en las que inicialmente tenían temblor, habla en favor de la existencia de dos "osciladores independientes".

Pese a que se encontraron correlaciones altamente significativas en condiciones basales, en la rigidez (ML) (entre ambas manos y entre ambas piernas), y en la acinesia (TR) (entre ambas manos, y entre ambas piernas), la respuesta a los fármacos fué diferente en cada extremidad, y en cada una de estas PIM.

En condición basal existió correlación negativa significativa entre la rigidez y la acinesia, sin embargo, la utilización de los fármacos mostró que su efecto era diferente para cada una de las PIM, lo que indica que la fisiopatología de las dos es diferente, aún cuando se encuentran íntimamente relacionadas. La L-DOPA provocó un mayor incremento del temblor (tanto en la amplitud como en la frecuencia del mismo), así como de la acinesia (recordemos que este último signo es el que lleva a un mayor deterioro general del paciente y a una mayor dependencia), mejorando la rigidez de los sujetos. Esto no va en contra de la referencia del paciente y de sus familiares cuando mencionan que la L-DOPA "los mejora", ya que aún cuando el temblor se incrementa, éste es de reposo y no los incapacita durante la acción, y ya que la acinesia se manifiesta como un retraso no necesariamente consciente en el inicio de la acción motora, los pacientes no se percatan del mismo; al disminuir la rigidez, los movimientos en plena ejecución son mejores, así como su estado anímico al disminuir su depresión (el incremento de catecolaminas se encuentra asociado a una disminución de la depresión), y la experiencia reportada por el paciente, entonces es positiva.

Existe heterogeneidad en la respuesta a los fármacos en las PIM, siendo el efecto de éstos disímil en cada una de las extremidades, quizás relacionado con el grado de severidad de la patología (derecha e izquierda), y/o diferencias (derecha e izquierda) en los mecanismos compensatorios.

No sólo en algunos casos, el empleo de fármacos no tuvo ningún efecto, sino que inclusive llegó a deteriorar a los pacientes, esto fué particularmente cierto para la L-DOPA, y en especial para la acinesia, que es el signo que más incapacita al enfermo.

En cuanto al estudio de los NT y MB en el grupo control, no se encontraron diferencias significativas en los niveles del ácido glutámico (AcGlu), glutamina (Glu), biopterina (Biop), ni del ácido homovanílico (AHV) entre las dos diferentes muestras utilizadas (que incluyeron pacientes con movimientos involuntarios diferentes a los de la EP). Se observaron diferencias significativas entre el grupo control y la EP, concernientes a la glutamina y a la biopterina, de tal manera que tanto el aminoácido como el cofactor, resultaron marcadores específicos de la EP en este estudio.

De esta manera, se logró el objetivo de encontrar un marcador específico para la EP, que pudiera servir de ayuda en el diagnóstico de esta enfermedad.

Al existir una correlación entre el ácido glutámico tanto como con la rigidez como con la acinesia, y no así con el temblor, se corrobora la observación inicial acerca de que la fisiopatología del temblor es diferente a la de éstas. La correlación entre el AcGlu y la rigidez fué positiva, mientras que con la acinesia fué negativa; reafirmandose que ambas se relacionan (las PIM en condición basal tuvieron una correlación negativa entre la rigidez y acinesia).

A valores mayores de AcGlu, menores eran la rigidez (mayor ML) y la acinesia (menor TR). De esta manera se cumplía el objetivo de encontrar un marcador bioquímico que ayudara a conocer el grado de severidad del paciente con EP.

Recordemos que el incremento en la frecuencia y en la amplitud del temblor, fueron significativos con la utilización de L-DOPA (que en teoría debe incrementar metabolitos de las vías dopaminérgicas en el LCR). En condición basal, tanto la biopterina como el ácido homovanílico, se encontraron incrementados significativamente en el LCR de algunos pacientes que tenían una mayor frecuencia y amplitud del temblor, esto podría resultar contradictorio con estudios previos, sin embargo, si consideramos la existencia de mecanismos compensatorios ante la pérdida neuronal (hiperactivación), ésto podría explicar los niveles altos de Biop y de AHV en algunos pacientes con EP. Por otra parte, los pacientes que presentaron deterioro con la utilización de L-DOPA, fueron los que tenían una mejor ejecución de las PIM en condiciones basales (y que posiblemente tenían un mayor número de neuronas funcionales hiperactivadas en forma compensatoria), esto podría explicar que un paciente con metabolitos ó cofactores de la vía dopaminérgica elevados, sea el que se encuentra en mejores condiciones clínicas, y que al administrarse L-DOPA se deteriora (probablemente también por la existencia de hipersensibilidad compensatoria).

El hecho de que la biopterina sea específica para la EP y no sea un marcador del grado de severidad de la EP, puede explicarse observando que ésta únicamente se correlacionó con el temblor, y no así con la rigidez ni con la acinesia (únicamente discrimina la lesión en vías conducentes a la producción de temblor en nuestro grupo -los pacientes sin temblor tuvieron una tendencia a presentar los niveles más altos de AHV); además que en algunos sujetos, contrariamente a lo esperado, ante mayor temblor, hay un mayor nivel de biopterina.

El temblor fué el único signo relacionado con alteraciones

en los niveles de biopterina, lo cual sugiere fisiopatología diferente a la rigidez y a la acinesia.

La correlación que encontramos entre el AHV y temblor (particularmente), rigidez y acinesia (en estas últimas fué menor), va acorde con estudios previos que encuentran relación entre la degeneración de las vías nigroestriatales y estos signos, sin embargo nuestros resultados parecen indicar que las vías dopaminérgicas tiene una mayor relación con el temblor que con los otros signos, además son sugerentes de la existencia de dos niveles diferentes de alteración en las vías dopaminérgicas, uno a nivel pre-formación de la L-DOPA, y otro posterior al mismo, esto lo demostramos al no existir una correlación entre la biopterina y el ácido homovanílico en nuestros pacientes (el investigador, quizá podría esperar que la disminución de biopterina, reduciría la formación de L-DOPA, y en forma proporcional, condujera a la disminución de metabolitos tales como el AHV).

Lo anterior podría ayudar a clasificar a los pacientes con EP a partir de un punto de vista funcional, por lo menos en dos grupos con trastornos en dos niveles diferentes de las vías dopaminérgicas, cuando menos en lo referente al temblor.

Otro dato que apoya la independencia de la fisiopatología entre el temblor por un lado, y la rigidez y la acinesia por otro, es el encontrar que aún cuando los marcadores específicos para EP son la Glu y la Biop, es el AcGlu el marcador del grado de severidad del paciente, y que este último marcador sólo se correlaciona con la rigidez y la acinesia. El hecho de encontrar pacientes con EP sin temblor, ó con temblor unilateral, y siempre con rigidez y acinesia, puede sugerir que el temblor aparezca como signo posterior a las otras dos alteraciones motoras.

Al observar los resultados de los pacientes que no se deterioraron con el empleo de biperidén, se encontró una correlación negativa entre la rigidez y el AHV, a mayor AHV, mayor rigidez (menor velocidad del ML), esto concuerda con que en algunos casos de EP, los metabolitos de la dopamina se encuentran elevados, y que la hiperactivación del grupo de neuronas remanentes, al compensar la pérdida neuronal e incrementar su metabolismo, sobrepasan la formación normal de metabolitos de la dopamina, si a estos pacientes se les administra L-DOPA se deterioran, en cambio el empleo de biperidén los mejora.

En relación a la rigidez se encontraron dos grupos diferentes de pacientes, uno en el que hubo una correlación negativa (mencionada en el párrafo previo) con el AHV; y otro grupo en el que la rigidez se relaciona positivamente con el AcGlu (a menor AcGlu, mayor rigidez -menor ML-), y que mejoran con la L-DOPA. Probablemente esto hable de dos vías diferentes (dopaminérgica y glutamatérgica) contribuyentes a la expresión de la rigidez.

Por otra parte la relación positiva que se encontró entre el AcGlu y la rigidez, y entre la Glu y la acinesia, sugieren que aunque la fisiopatología de ellas se encuentra íntimamente relacionada, dependen de NT diferentes, pero ambas dentro de las vías glutamatérgicas.

Dado que algunos autores suponen que la aparición de rigidez y principalmente de acinesia, dependen de alteraciones en la retroalimentación sensorial, con una repercusión en la planifica-

ción y programación motora a nivel cortical, así como las evidencias neuroquímicas de factores corticales importantes en la génesis de la demencia en la EP, y la demostración por neuroimagen de atrofia de lóbulo temporal y central en pacientes con EP; es factible que las correlaciones del AcGlu y de la Glu con estos signos apoyen tales observaciones.

De tal manera que si es cierto que el temblor aparece posterior a la rigidez y a la acinesia, y que el temblor tiene una mayor relación con lesiones en las vías dopaminérgicas, y los otros dos signos con las glutamatérgicas; esto indicaría que el trastorno inicial no sería en las vías nigroestriatales, sino en las vías glutamatérgicas, quizá corticales.

Finalmente, para encontrar un factor predictivo que ayude a elegir a los pacientes que responderán adecuadamente a la administración de L-DOPA, se requiere la determinación de por lo menos la bipterina y la glutamina, lo que en primer lugar apoyaría el diagnóstico de EP; la determinación de ácido glutámico, daría el grado de severidad de la enfermedad; y si un paciente dado tuviera una correlación positiva del ácido glutámico con la rigidez, y de la glutamina con la acinesia; este paciente será el candidato ideal para recibir L-DOPA, ó ser candidato para trasplante neuronal.

Un paciente cuyas pruebas indiquen que se deteriorará con el empleo de L-DOPA, tendrá contraindicado probablemente el trasplante, y será un mejor candidato para la utilización de anticolinérgicos.

Al realizar las pruebas anteriores, es posible que un paciente se llegue a deteriorar tanto con L-DOPA, como con biperidén, este caso podría ser una indicación para cirugía estereotáxica.

CONCLUSIONES

Una investigación científica debe reunir dos características:

- a) Confiabilidad
- b) Validez

La confiabilidad implica que las mediciones que se realizan en un estudio sean: congruentes, precisas, objetivas, y constantes.

La validez se refiere a la medición exacta de lo que se pretende medir.

Por lo tanto, en esta investigación se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1) Las PIM son confiables ya que son medidas objetivas, y consistentes en los diferentes tipos de análisis tanto en voluntarios sanos como en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

2) Las PIM logran discriminar las alteraciones en la función motora de la EP.

3) La frecuencia y la amplitud del temblor tienen un comportamiento diferente en cada mano del paciente con EP.

4) La respuesta a los fármacos utilizados es diferente para la frecuencia y para la amplitud del temblor, así como para cada hemisferio. El temblor se relaciona con alteración de vías dopaminérgicas.

5) Los mecanismos fisiopatológicos del temblor parecen ser diferentes a los de la rigidez y de la acinesia.

6) Uno de los últimos signos en manifestarse, cuando la medición de éstos es objetiva mediante las PIM, es el temblor.

7) A la fisiopatología de la rigidez, parecen contribuir factores glutamatérgicos y dopaminérgicos.

8) La rigidez y la acinesia se encuentran íntimamente relacionadas, aún cuando con mecanismos fisiopatológicos independientes.

9) El Sinemet y el Akinetón no afectaron significativamente a los pacientes con EP analizados de manera global.

10) De manera individual, se encontraron diferentes respuestas a los fármacos, encontrándose dos tipos de respuesta: una que mejoró a los pacientes, y otra en que los enfermos se deterioraron.

11) El grado del efecto de los fármacos varió de una extremidad a otra en las PIM.

12) Como marcadores bioquímicos en el LCR específicos para EP fueron: la biopterina y la glutamina.

13) Se determinó como marcador del grado de severidad de la EP al ácido glutámico.

14) Los pacientes que se deterioraron con los fármacos, especialmente con el Sinemet, fueron aquellos que se encontraban en mejores condiciones clínicas.

15) Factores pronósticos de la respuesta al Sinemet fueron: pacientes en los que se encuentre una correlación positiva entre el ácido glutámico y la rigidez, y entre la glutamina y la acinesia.

16) Este estudio es objetivo, ya que se utilizaron instrumentos de medición exactos, y por lo tanto su validez tiende a ser alta.

17) Es confiable, ya que las diferentes mediciones obtenidas fueron consistentes a lo largo del estudio.

18) Existe duda sobre la congruencia en cuanto al estudio de la rigidez, ya que pudieran encontrarse traslapadas la bradicinesia y/o la acinesia, sin embargo los resultados fueron constantes porque la forma de la medición fué la misma en condiciones basales y bajo efecto de los fármacos.

19) Con el objeto de incrementar la precisión de este estudio, se deberá reproducir varias veces la investigación, y obtener resultados similares.

BIBLIOGRAFIA

Aceves, J.-L., Martínez-Fong, D. y Aceves, J. (1990). Plasma neopterin and biopterin in progressive systemic sclerosis. *Med. Sci. Res.* 18:773.

Acheson, A.L., Kapatos, G. y Zigmond, M.J. (1981). The effects of phosphorylating conditions on tyrosine hydroxylase activity are influenced by assay conditions and brain region. *Life Science* 28: 1407-1420.

Adams, R.D. y Victor, M. (1981). Abnormalities of movements and posture due to disease of the extrapyramidal motor system. R.D. Adams y M. Victor (eds). *Principles of Neurology*, cap 4. McGraw-Hill Book Company, New York.

Adams, R.D. y Victor, M. (1989). *Principles of Neurology*. McGraw-Hill, New York, 4a. ed. pp 938-943.

Albert, W. W. y col. (1965). Physiological mechanism of tremor and rigidity in parkinsonism. *Confin. Neurol. (Basel)* 26:318-327.

Altschuler, R.A., Wenthold, R.J., Swartz, A.M., Haser, W.G., Curthoys, N.P., Parakhal, M.H. y Fex, J. (1984). Immunocytochemical localization of glutaminase-like immunoreactivity in the auditory nerve. *Brain Res.* 291: 173- 178.

Balázs, R. y Haslam, R.J. (1965). Exchange transamination and the metabolism of glutamate in brain. *Biochem. J.* 94: 131-141.

Baraczka, K. y col. (1983). Changes in dopamine and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) levels in human cerebrospinal fluid after L-DOPA, and deprenyl administration. *J. Neural. Trans.* 58:299-304.

Barbeau, A., y Roy, M. (1984). Familial subsets in idiopathic Parkinson's Disease. *Can. J. Neurol. Sci.* 11:144-150.

Barbeau, A., Roy, M., Clouthier, T., Plasse, L. y Paris, S. (1986). Environmental and genetic factors and etiology of Parkinson's disease. M.D. Yahr y K.J. Bergman (eds), *Advances in Neurology*, vol. 45, pp.307-312 Raven Press, New York.

Barbeau, A. (1986). Parkinson's disease: clinical features and etiopathology. En: P.J. Vinken, G.W. Bruyn y H.L. Klawans (eds).

Handbook of Clinical Neurology Vol. 5 (49), Extrapiramidal Disorders. pp 87-152. Elsevier Science Publishers B.V.

Barber, R.F., Vaughn, J.E., Saito, K., Mc Laughlin, B.J. y Roberts, E. (1978). GABAergic terminals are presynaptic to primary afferent terminals in the substantia gelatinosa of the rat spinal cord. *Brain Res.* 141: 35-55.

Bateson, M.D., Gibbed, F.B., Wilson, R.S.E. (1973). Salivary symptoms in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 29:274.

Baxter, C.F. (1970). *Handbook of Neurochemistry*, A. Lajtha (ed) Vol.3, pp 289-353. Plenum Press.

Beckstead, R.M. (1979). Convergent prefrontal and nigral projections to the striatum of the rat. *Neurosci. Lett.* 12: 59-64.

Benecke, R. (1989). General aspects of motor physiology and pathology. En: M. Emre y R. Benecke (eds), *Spasticity*, Cap. I. *New Trends in Clinical Neurology Series*. The Parthenon Publishing Group, New Jersey.

Benecke, R., Rothwell, J.C., Day, B.L. y Marsden, C.O. (1986). Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 109: 739-757.

Benecke, R., Rothwell, J.C., Dick, J.P.R., Day B.L. y Marsden, C.D. (1987). Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 110: 361-370.

Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K. y Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. *J. Neurol. Sci.* 20:415-455.

Bradford, H.F. (1970). Metabolic responses of synaptosomes to electrical stimulation: release of amino acids. *Brain Res.* 19: 239-247.

Bradford, H.F., Bennet, G.W., Thomas, A.J. (1973). Depolarizing stimuli and the release of physiologically active amino acids from suspensions of mammalian synaptosomes. *J. Neurochem.* 21: 495-505.

Bradford, H.F. y Ward, H.K. (1976). On glutamine activity in mammalian synaptosomes. *Brain Res.* 110: 115-125.

Bradford, H.F., Ward, H.K. y Thomas, A.J. (1978). Glutamine, a major substrate for nerve endings. *J. Neurochem.* 30: 1453-1459.

Burde, R.M., Savino, P.J. y Trobe, J.D. (1985). *Neuro-ophthalmology*. Cap.4, pp 132-148. The C.V. Mosby Company, San Louis Missouri.

Celesia, C.G. y Wanamaker, W.M. (1972). Psychiatric disturbance

in Parkinson's disease. Diseases of Nervuos System 33: 577-583.

Chandra, V. y col. (1984) Mortality data for de U.S. for deaths due to an related 20 neurologic diseases. Neuroepidemiology 3:149-168.

Cooper, I.S. Voluntary movements disorders. (1969). New York, Hoeber-Harper.

Cooper, J.R., Bloom, F.E. y Roth, R.H. (1982). The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford university Press.

Cordeau, J. P., y col. (1960). Microelectrode studies of united discharges in sensorimotor cortex: Investigations in monkeys with experimental tremor. Neurology 10:591-600.

Cotzias, G.C., Van Woert, M.H., Schiffer, L.M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. N. Engl. J. Med., 276: 374-379.

Crown, Y.J., Johnstone, E.C. y McClelland, H.A. (1976). The coincidence of schizophrenia and Parkinsonism: some neurochemical implications. Psychological Medicene 6: 227-233.

Cummings, J.L. y Benson, D.F. (1980). Subcortical dementia review of an emerging concept. Arch. Neurol. 41: 874-879.

Divac, I., Fonnum, F. y Storm-Mathisen, J. (1977). High affinity uptake of glutamate in terminals of corticostriatal axons. Nature 266: 377-378.

Donzanti, B. y Yamamoto B. (1988). An improve and rapid method for isocratic separation of aminoacids neurotransmitters from brain tissue and microdialysis perfusate. Life Sci. 43:913.

Dubois, B., Ruberg, M., Javoy-Agid, F. y col. (1983). A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. Brain Res. 288: 213-218.

Duvoisin, R.C. (1984a). Is Parkinson's disease acquired or inherited?. Can. J. Neurol. Sci., 11 (supl): 151-155.

Duvoisin, R.C. (1986b) Genetics of Parkinson's disease. M.D. Yahr y K.J. Bergman (eds), Advances in Neurology, vol. 45, pp.307-312. Raven Press, New York.

Duvoisin, R.C., Eldridge, R., Eilliams, A., Nutt, J. y Calne, D.B. (1981c). Twin study of Parkinson's disease. Neurology, 31: 77-80.

Duvoisin, R.C. (1982d). The cause of Parkinson's disease. En: C.D. Marsden, S. Fahn (eds), Movements disorders. London, Butterworth Scientific, pp. 8-24.

Duvoisin, R. y Yahr, M.D. (1965). Encephalitis and parkinso-

nism. Arch. Neurol., 12: 227-239.

Ehringer, H. y Hornykiewicz, O. (1960). Verteilung von noradrenalin und dopamin (3-hydroxytryptamin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin Wschr 38: 1238-1239.

Eisler, T., Thorner, M.O., McLeod, R.M., y col. (1981). Prolactin secretion in Parkinson's disease. Neurology 31: 1356-1359.

Emre, M. y Benet, R. (1989). Spasticity. The current status of research and treatment. New Trends in Clinical Neurology Series. The Parthenon Publishing Group, New Jersey.

Eto, I., Fukushima, K. y Shiota, T. (1976). Enzymatic synthesis of biopterin from D-erythro-dihydropyridoxin triphosphate by extracts of kidney from Syrian hamsters. J. Biol. Chem. 251: 6505-6512.

Fahn, S. (1983). High dosage anticholinergic therapy in dystonia. Neurology 33: 1255-1261.

Fahn, S. y Jankovic, J. (1984). Practical Management of dystonia. Neurologic Clinics 2 (3): 555-569.

Fonnum, F., Storm-Mathisen, J. y Divac, I. (1981). Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitter in the corticostriatal and cortico-thalamic fibers in rat brain. Neuroscience 6: 863-875.

Fukushima, T. y Nixon, J.C. (1980). Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. Anal. Biochem. 102:176.

Gal, E.M. (1982). Biopterina. En: A. Lajtha (Ed), Chemical and cellular architecture, Handbook of Neurochemistry. Vol 1, New York, Plenum press, p. 281-297.

Ganong, W.F. (1990). Fisiología Médica. 12a edición, Ed. El Manual Moderno, México, D.F.

Ghez, C. (1992). The Control of Movement. En: E. Kandell (eds), Principles of Neural Sciences. 534-547.

Gibberd, F.B., Gleeson, J.A., Gossage, A.A.R., Wilson, R.S.E. (1974). Esophageal dilatation in Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 34: 938.

Gibson, C. J. y col. (1985). CSF monoamine metabolite levels in Alzheimer and Parkinson's disease. Arch Neurol 42:489-492.

Graybiel, A. M. (1986). Dopamine containing innervation of the striatum. En S. Fahn, y col. (Eds) Recent developments in Parkinson's disease. New York Raven Press. 1-16.

Grimes, J.D., Hassam, M.N., Trent, G., Halle, D. y Armstrong, G. Clinical and radiographic feature of scoliosis in Parkinson's disease. Yahr y K.J. Bergman (eds), *Advances in Neurology*, vol. 45, pp.353-355. Raven Press, New York.

Greenfield, J.G., Bosanquet, F.D. 1953). The brain-stem lesions in parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 16: 213-226.

Hallet, M. Khoshbin, S.A. (1980). A physiological mechanisms of bradyquinesia. *Brain* 103: 301.

Hamberger, A., Chiang, G.H., Nysten, E.S., Scheff, S.W. y Cotman, C.W. (1978). Stimulus evoked increase in the biosynthesis of the putative neurotransmitter glutamate in the hippocampus. *Brain Res.* 143: 549-555.

Hamberger, A., Chiang, G.H., Nysten, E.S., Scheff, S.W. y Cotman, C.W. (1979). Glutamate as a CNS transmitter. I. Evaluation of glucose and glutamine as precursors for the synthesis of preferentially released glutamate. *Brain Res.* 168: 513-530.

Harada, H., Nishikawa, S. y Takahashi, K. (1983). Epidemiology of Parkinson's disease in a japanese city. *Arch. Neurol.*, 40: 151-154.

Hirata, Y., Togori, A. y Nagatsu, T. (1983). Studies in tyrosine hydroxylase system in rat brain slices using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Neurochem.* 40: 1585-1589.

Hoehn, M. M. (1983) Parkinsonism treated with levodopa: progression and mortality. *J. Neural Trans* 56 (Supl 19) : 253-264.

Hoehn, M.M., Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism; onset, progression and mortality. *Neurology*, 17: 427-442.

Hornykiewicz, O. (1982). Brain neurotransmitter changes in Parkinson's disease. En: C.D. Marsden y S. Fahn (eds), *Movement Disorders*. Boston: Butterworth Scientific, pp 41-58.

Hornykiewicz, O. (1992). Neurochemical pathology and pharmacology of brain dopamine and acetylcholine. Rational basis for the current drug treatment of parkinsonism. En: F. Plum (ed), *Contemporary Neurology series*, Vol. 6. Recent advances in Neurology. Philadelphia, Davis, cap. 2.

Hosoda, S. y Glyck, D. (1966). Studies in histochemistry LXXIX. Properties of tryptophan hydroxylase from neoplastic murine mast cells. *J. Biol. Chem.* 241: 192.

Jasper, H.H y Bertrand, G. (1966) Recording from microelectrodes in stereotaxic surgery for PD. *J. Neurosurg* 24:219-221.

Javoy-Agid, F., Ruberg, M., Pique, L. y col. (1984). Biochemistry of the hypothalamus in Parkinson's disease. *Neurology* 34:

672-676.

Kapatos, G. Katho, S. y Kaufman, S. (1982). Biosynthesis of biopterine by rat brain. *J. of Neurochemistry* 39: 1152-1162.

Kaufman, S. (1963). The structure of phenylalanine hydroxylation cofactor. *Proc. Natl. Acad. Sci. Am.* 50: 1085-1093.

Kaufman, S. (1964). Further studies on the structure of the primary oxidation product formed from tetrahydropteridines during phenylalanine hydroxylation. *J. Biol. Chem.* 239: 332-338.

Kempster, P. A. y col. (1989). Asymetry of substantia nigra neuronal loss in PD and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 52:72-76.

Kessler, I.I. (1978). Parkinson's disease in epidemiology perspective. En: B.S. Schoenberg (ed), *Advances in Neurology. Neurological Epidemiology: Principles and Clinical Applications*, Vol. 19: 355-384. Raven Press, New York.

Koller, W.C. (1984). Diagnosis and treatment of tremors. *Neurologic Clinics*, 2 (3): 499-514.

Krnjevic, K. (1970). Glutamate and gamma-aminobutyric acid in brain. *Nature* 228: 119-124.

Krnjevic, K. y Phillis, J.W. (1963). Iontophoretic studies of neurones in the mammalian cerebral cortex. *J. Physiol.* 165: 274-304.

Kurland, L.T. (1958). Epidemiology: Incidence, geographic, distribution and genetic considerations. En: W.S. Fields (ed), *Pathogenesis and treatment of parkinsonism*, pp. 5-43. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.

Kurland, L.T. y col. (1973). Parkinsonism: mean annual age adjusted death ratio by date, United States 1959-1961. En L.T. Kurland y col. (Eds), *Epidemiology of neurologic and sense organ disorders*. Cambridge, Harvard, University Press 47-67.

Kvamme, E. (1983). Ammonia metabolism in the CNS. *Progress in Neurobiol.* 20: 109-132.

Langstone, J.W., Ballard, P., Tetrud, J.W. y Irwin, I. (1983). Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidina-analog synthesis. *Science*, 219: 979-980.

Lee, R.G. y Tatton, W.G. (1975). Motor responses to sudden limb displacements in primates with specific CNS lesions and in human patients with motor system disorders. *Can. J. Neurol. Sci.* 2:285-293.

Lewitan, A. Nathanson, L. Slade, W.R. (1951). Megacolon and

dilatation of the small bowel in parkinsonism. *Gastroenterology* 17: 367.

LeWitt, P.A. y Miller, L.P. (1987). Pterin abnormalities in nervous system disease: treatment aspects. En: Lovenberg, W. y Levine, R.A. (eds), *Unconjugated Pterins in Neurobiology, Basis and Clinical Aspects* Taylor and Francis, London, New York and Philadelphia, pp 157-171.

Lista, A., Abarca, J., Ramos, C. y Daniels, A.J. (1986). Rat striatal dopamine and tetrahydrobiopterine content following an intrastriatal injection of manganesechloride. *Life Sci.* 38: 2121-2127.

Logan, W.J. y Snyder, S.H. Hig affinity uptake systems for glycine, glutamic and aspartic acidas in synaptosomes of rat central nervous system. *Brain Res.* 42: 413-431.

Lovenberg, W., Jequier, E. y Sjordmsa, A. (1967). Tryptophan hydroxylation measurement in pineal gland, brainstem and carcinoid tumor. *Science* 155: 217-219.

Lund-Karlsen, R. y Fonnum, F. (1978). Evidence for glutamate as a neurotransmitter in the corticofugal fibers to the dorsal lateral geniculate body and the superior colliculus in rats. *Brain Res.* 151: 457-467.

Lorager, A.W., Goodell, H., McDowell, F.H. y col. (1973). Parkinsonism, Levodopa and Intelligence. *Am. J. Psychiatry* 130: 1386.

Madrazo, I. y col. (1987). Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the righth caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 316:831-834.

Marsden, C.D., Parkes, J.D. y Quinn, N. (1982). Fluctuations of disability in Parkinson's disease - Clinical aspects. En: C.D. Marsden y S. Fahn (eds), *Movement Disorders*, London, Butterworth.

Marttila, R.J., Rinne, U.K. y Hilkkinen, A. (1981). Hystocompatibility antigens in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 51:217-221.

Marttila, R.J. y Rinne, U.K. (1986). Clues from epidemiology of Parkinson's disease. Yahr y K.J. Bergman (eds), *Advances in Neurology*, vol. 45, pp. 285-288. Raven Press, New York.

McDowell, F.H., Lee, J.E. y Swet, R.D. (1990). Extrapiramidal disease. En: R.J. Joynt *ed), *Clinical Neurology*, cap. 38. J.B. Lippincott Company Philadelphia.

Meyers, R. The surgery of hyperkinetic disorders. (1968). En: P.J. Vinken, G.W. Bruyn (eds), *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 6: Basal Ganglia. Amsterdam, North Holland, cap. 33.

Mindham, R.H.S. (1970). Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 33: 188-191.

Mindham, R.H.S. (1974). Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *British Journal of Hospital Medicine* 11: 411-414.

Mjones, H. (1949). Paralysis agitans. A Clinical Genetic Study. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* (supl.), 54: 1-195.

Mindham, R.H.S., Marsden, C.D. y Parkes, J.D. (1976). Psychiatric symptoms during L-DOPA therapy for Parkinson's disease and their relationship to physical disability. *Psychol. Med.* 6: 23-33.

Nagatsu, T., Mizutani, K., Nagatsu, I., Matsuura, S. y Sugimoto, T. (1972). Pteridines as cofactor or inhibitor of tyrosine hydroxylases. *Biochem. Pharm.* 21: 1945.

Nagatsu, T. (1981). Biopterin cofactor and regulation of monoamine-synthesizing mono-oxygenases. *TIPS* 2: 276-279.

Narabayashi, H. y col. (1984). Juvenil parkinsonism (abstract). *Appl. Neurophysiol.* 47:254.

Nichol, C.H.A., Smith, G.K. y Duch, D.S. (1985). Biosynthesis and metabolism of tetrahydrobiopterine and molybdopterin. *Ann. Rev. Biochem.* 54: 729-764.

Ohye, C. y col. (1970). Effect of dorsal rhizotomy on postural tremor in the monkey. *Exp. Brain Res.* 10:140-150.

Olpe, H.R. y Koella, W.P. (1977). The response of striatal cells upon stimulation of the dorsal and median raphe nuclei. *Brain Res.* 122: 357-362.

Orrego, F. (1979). Criteria for the identification of central neurotransmitters, and their application to studies with some nerve tissue preparations in vitro. *Neuroscience* 4: 1037-1057.

Parkinson, J. (1817). An essay on the shaking palsy. London, Sherwood, Neely and Jones.

Pfleiderer, W. (1987). Chemistry of pterins. En: W. Lovenberg y R. A. Levine (eds), *Unconjugated pterins in neurobiology, Basic & Clinical Aspects.* Taylor & Francis, London, New York and Philadelphia, pp 29-80.

Follok, M. Hornabrook, R.W. (1966). The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain* 89: 429.

Portin, R. y Rinne, U. (1984). Predictive factors for dementia in PD. *Acta Neurol. Scan.* 69:57-58.

Rajput, A.H., Offord, K.P., Beard, C.M. y Kurland, L.T. 1984. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification and

mortality. *Ann. Neurol.*, 16: 278-282.

Ransmayr, G., Poewe, W., Ploerer, S. y col. (1986). Psychometric findings in clinical subtypes of Parkinson's disease. En: M.D. Yahr y K.J. Bergman (ed), *Advances in Neurology*, vol 45. Raven Press New York.

Rinne, U.K., Laakso, K., Mölsä, P., Paljärvi, L., Portin, R., Rinne, J.K. y Säkö, E. (1985). Dementia and brain receptor changes in Parkinson's disease and in senile dementia of Alzheimer type. En: Gottfries, C.G. (ed), *Normal Aging, Alzheimer's Disease and Senile Dementia*. Editions de l'Université de Bruxelles, pp 135-146.

Robins, A.H. (1976). Depression in patients with Parkinsonism. *British J. Psychiat.* 128: 141-145.

Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B. y Agid, Y. (1983). Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res.* 275: 321-328.

Schoenberg, B.S. (1986). Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. En: M.D. Yahr y K.J. Bergman (eds), *Advances in Neurology*, Vol. 45: 277-283. Raven Press New York.

Schwab, R.S. y England A.C. (1969). Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. En F.J. Gillingham y M. L. Donaldson (Eds) *Third Symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh, Livingstone. 152-157.

Seiler, N., Eichenkopf, B. (1975). 4-aminobutyrate in mammalian putrescine catabolism. *Biochem. J.* 152: 201-210.

Shank, R.P. y Campbell, G.L. (1983). Glutamate. A. Lajtha (ed), *Handbook of Neurochemistry*. Plenum Press.

Smith, L.H. y Thier, S.O. (1989). *Fisiopatología*. 2a. edición, Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.

Somjen, G.G. (1986). *Neurofisiología*. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina.

Broka, H., Elizan, T.S., Yahr, M.D., Burger, A. y Mendoza, M.R. (1981). Organic mental syndrome and confusional states in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 38: 339-342.

Stein, R. B. y col. (1978). Modifications of ongoing tremors and locomotion by sensory feedback. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 34:511-519.

Stelmach, G.E. (1976). *Motor control. Issues and trends*. Academic Press, New York.

- Straton, D.B. (1984). Neurofisiología. 1a. edición, Ed. Limusa México, D.F.
- Swanson, L.W., y Cowan, W.M. (1977). An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J. Comp. Neurol.* 172: 49-84.
- Takagi, S., Shinuhara, Y. y Tsuji, K. (1982). Histocompatibility antigens in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 66: 590-593.
- Tanaka, K., Akino, M., Hagi, Y., Doi, M. y Shiota, T. (1981). The enzymatic synthesis of sepiapterin by chicken kidney preparations. *J. Biol. Chem.* 256: 2963-2972.
- Tapia, R. (1980). Glutamine metabolism in brain. En: *Glutamine: Metabolism, Enzymology and regulation.* Ed: J. Mora, Academic P.
- Tapia, R. (1983). Gamma-aminobutyric acid. Metabolism and biochemistry of synaptic transmission. En: *Handbook of Neurochemistry.* Ed: A. Lajtha. Plenum Press.
- Tapia, R. y González, R.M. (1978). Glutamine and glutamate as precursors of the releasable pool of GABA in brain cortex slices. *Neurosci. Lett.* 10: 165-169.
- Tatton, W.G. y col. (1984). Defective utilization of sensory input as the basis for bradykinesia, rigidity and decreased movement repertoire in PD. *Can. J. Neurol. Sci.* 11:136-143.
- Teychenne, P.F., Feverstein, G., Lake, C.R. y Ziegler, M.G. (1985). Central catecholamine systems: interaction with neurotransmitters in normal subjects and in patients with neurologic disease. En: C.R. Lake y M.G. Ziegler (eds), *The Catecholamines in Psychiatric and Neurologic disease.* Boston: Butterworth Publishers, pp 91-119.
- Trimble, M.R. (1981). *Neuropsychiatry.* New York, John Wiley Sons.
- Velasco, F. y col. (1986). Neglect induced by thalamotomy in man: a quantitative appraisal of the deficit. *Neurosurgery* 19:744-751.
- Velasco, F. y col (1991). Autologous adrenal medullary transplants in advanced Parkinson's disease with particular attention to the selective improvement in symptoms. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 57:195-212.
- Volicer, L. y col (1986). CSF cyclic nucleotides and somatostatin in PD. *Neurology* 36:89-92.
- Warburton, J.W. (1967). Depressive symptoms in Parkinson patients referred for thalamotomy. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiat* 30: 368-370.

Weiner, W.J., Lang, A.E. (1989). Movement disorders; a comprehensive survey. First edition, Futura Publishing Company Inc. Mount Kisco, New York. pp 23-115.

Weiner, W.J., Nora, L.M., Glantz, R.H. (1983). Postural and righting reflex impairment in an elderly hospitalized population. Neurology, 33: 113, 1983.

Werman, R. (1966). Criteria for identification of a central nervous system transmitter. Comp. Biochem. Physiol. 18: 745-766.

A N E X O S

TABLAS

GRAFICAS

ESCALAS CLINICAS

TABLA 1. Promedio ($\bar{X} \pm EE$) de la edad de los sujetos del sexo femenino (F), masculino (M) y total de los grupos de pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP), sin enfermedad de Parkinson (NoEP) y voluntarios sanos (CTLVS).

GRUPO	F	M	TOTAL
EP	59.6 \pm 2.99 (N = 10)	56.6 \pm 3.17 (N = 19)	57.6 \pm 2.30 (N = 29)
NoEP	26.4 \pm 2.27 (N = 5)	32.8 \pm 9.51 (N = 6)	29.9 \pm 5.16 (N = 11)
CTLVS	52.3 \pm 3.86 (N = 12)	56.2 \pm 4.65 (N = 5)	53.4 \pm 3.00 (N = 17)

TABLA 2. Promedio del tiempo de evolución de la enfermedad en los pacientes con EP, de acuerdo al sexo femenino (F) y masculino (M)..

GRUPO	F	M	TOTAL
EP	32.4 \pm 6.92 (N = 10)	42.5 \pm 9.01 (N = 19)	39.03 \pm 6.35 (N = 29)

TABLA 3. Número (No.), Promedio (X + EE) de edad (meses) y tiempo de evolución (T.EVOL) de los pacientes con EP, quienes realizaron las pruebas de integración motora. (Otras abreviaturas, ver tabla 2).

GRUPO	F	M	TOTAL
No.	4	10	14
EDAD	57.5 ± 4.64	54.8 ± 4.03	55.5 ± 3.09
T.EVOL	37.2 ± 14.54	49.1 ± 12.96	45.7 ± 9.96

TABLA 4. Número de pacientes con temblor unilateral (UNILAT), bilateral (BILAT) y sin temblor (NoT). (Grupo de pacientes con EP).

	UNILAT	BILAT	NoT	TOTAL
EP	2	10	2	14

TABLA 5. Correlación entre los resultados obtenidos a partir de las diferentes escalas Clínicas en los pacientes con EP. N, número de sujetos; r, coeficiente de correlación; t, coeficiente t; P_s, nivel de significancia.

	N	r	t	P _s
H-Y / S-E	29	-0.84	-8.84	0.001
H-Y / NUDDS	29	0.74	5.74	0.005
H-Y / UPDS	29	0.77	6.77	0.005
H-Y / NYDS	29	0.74	5.74	0.005
S-E / NUDDS	29	-0.84	-8.84	0.001
S-E / UPDS	29	-0.94	-15.94	0.0005
S-E / NYDS	29	-0.79	-6.79	0.005
NUDDS / UPDS	29	0.80	6.80	0.005
NUDDS / NYDS	29	0.63	4.63	0.005
UPDS / NYDS	29	0.80	7.80	0.005

H-Y - Hoehn and Yahr Staging
 S-E - Schwab and England activities of daily living scale
 NUDDS - Northwestern University Disability Scale
 UPDS - Unified Parkinson's Disease Scale
 NYDS - New York University Parkinson's Disease Scale

TABLA 6 . Comparación de los promedios de las diferentes pruebas de integración motora (PIM) obtenidas de los sujetos voluntarios sanos (VS) (N=17) y de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) en condición control (sin fármaco) (N=14). t, coeficiente "t" de Student. \bar{X} , media; DE, desviación estándar; EE, error estándar; P, nivel de significancia. ML movimiento lineal; TR, tiempo de reacción; MD, PD mano y pie derechos; MI, PI mano y pie izquierdos.

PIM	Gpo	\bar{X}	DE	EE	t	P _≤
MLMD	VS	2.17	0.59	0.12	4.17	0.0002
	EP	1.34	0.49	0.13		
MLMI	VS	1.97	0.51	0.12	3.91	0.0005
	EP	1.25	0.50	0.13		
MLPD	VS	1.12	0.25	0.06	5.99	0.0001
	EP	0.58	0.25	0.06		
MLPI	VS	1.11	0.24	0.05	6.12	0.0001
	EP	0.61	0.21	0.05		
TRMD	VS	188.54	40.24	9.75	3.54	0.001
	EP	319.90	146.48	39.14		
TRMI	VS	163.72	40.58	9.84	4.11	0.0001
	EP	301.94	131.34	35.10		
TRPD	VS	223.62	44.08	10.69	3.76	0.0004
	EP	386.70	172.58	46.12		
TRPI	VS	225.62	55.60	13.48	5.00	0.0001
	EP	360.96	93.49	24.98		

TABLA 7. Resultados del análisis de correlación entre las pruebas de integración en condición control de los pacientes con EP (N=14). (Otras abreviaturas ver tabla 6).

PIM	r	t	P ≤
FXMD-FXMI	0.11	0.30	NS
FXMD-AMPMD	0.68	2.46	0.025
FXMI-AMPMI	0.37	1.07	NS
FXMD-MLMD	0.17	0.47	NS
FXMI-MLMI	0.18	-0.49	NS
FXMD-TRMD	-0.19	-0.53	NS
FXMI-TRMI	0.03	0.08	NS
AMPMD-AMPMI	0.16	0.45	NS
AMPMD-MLMD	0.11	0.31	NS
AMPMI-MLMI	-0.54	-1.72	NS
AMPMD-TRMD	0.12	0.33	NS
AMPMI-TRMI	0.83	4.06	0.005
MLMD-MLMI	0.86	4.63	0.001
MLPD-MLPI	0.78	3.34	0.001
MLMD-TRMD	-0.74	-2.93	0.025
MLMI-TRMI	-0.75	-3.04	0.01
MLPD-TRPD	-0.68	-2.51	NS
MLPI-TRPI	-0.57	-1.83	NS
TRMD-TRMI	0.97	12.26	0.001
TRPD-TRPI	0.74	2.94	0.01

TABLA 8 . Comparación de los promedios (X) obtenidos a partir de cada prueba de integración motora, en tres condiciones diferentes: control (CTL; sin fármaco), con L-DOPA y con biperidón (BIP), considerando el efecto global en los pacientes. N, número de sujetos; DE, desviación estándar; EE, error estándar; F, coeficiente F de Snedecor (ANOVA); gl grados de libertad; P, nivel de significancia.

	N	CONDIC.	X	DE	EE	F	gl	P
FXMD								
CTL	11	1	4.76	2.20	0.66	1.15	2	NS
BIP	11	2	4.63	1.71	0.51		20	
L-DOPA	11	3	4.10	2.06	0.62			
FXMI								
CTL	11	1	4.93	0.90	0.27	0.71	2	NS
BIP	11	2	4.81	0.69	0.20		20	
L-DOPA	11	3	4.40	1.90	0.57			
AMPMD								
CTL	10	1	3.42	3.18	1.00	0.62	2	NS
BIP	10	2	4.23	3.68	1.16		18	
L-DOPA	10	3	3.31	2.68	0.84			
AMPMI								
CTL	11	1	4.90	6.51	1.96	0.07	2	NS
BIP	11	2	4.59	6.00	1.81		20	
L-DOPA	11	3	5.20	8.38	2.52			
MLMD								
CTL	13	1	1.31	0.50	0.13	1.30	2	NS
BIP	13	2	1.44	0.44	1.12		24	
L-DOPA	13	3	1.37	0.40	0.11			
MLMI								
CTL	13	1	1.23	0.51	0.14	3.43	2	NS
BIP	13	2	1.41	0.52	0.14		24	
L-DOPA	13	3	1.36	0.46	0.12			
MLPD								
CTL	13	1	0.58	0.26	0.07	5.17	2	NS
BIP	13	2	0.70	0.22	0.06		24	
L-DOPA	13	3	0.73	0.21	0.05			

TABLA 9. Comparación de los promedios (X) obtenidos a partir de cada prueba de integración motora, en tres condiciones diferentes: control (C; sin fármaco), con L-DOPA (L-D) y con biperidén (BIP), considerando el efecto global en los pacientes. N, número de sujetos; DE, desviación estándar; EE, error estándar; F coeficiente F de Snedecor (ANOVA); gl, grados de libertad; P, nivel de significancia.

	N	CONDIC.	X	DE	EE	F	gl	P<
MLPI								
CTL	13	1	0.60	0.21	0.06	4.74	2	NS
BIP	13	2	0.70	0.26	0.07		24	
L-DOPA	13	3	0.72	0.19	0.05			
TRMD								
CTL	13	1	325.02	151.15	41.92	1.79	2	NS
BIP	13	2	273.87	119.36	33.10			
L-DOPA	13	3	266.45	266.45	20.84			
TRMI								
CTL	13	1	307.22	135.15	37.48	2.23	2	NS
BIP	13	2	251.79	119.36	33.10		24	
L-DOPA	13	3	239.86	76.57	21.23			
TRPD								
CTL	13	1	395.32	323.01	324.44	2.09	2	NS
BIP	13	2	323.01	95.50	26.48		24	NS
L-DOPA	13	3	324.44	112.83	31.29			
TRPI								
CTL	13	1	370.06	90.63	25.13	1.08	2	NS
BIP	13	2	333.72	106.06	29.41		24	NS
L-DOPA	13	3	336.95	94.03	26.07			

TABLA 10. Valoración de incremento y decremento en las diferentes pruebas de integración motora en cada uno de los pacientes (Pc) con EP, por efecto de la L-DOFA (Otras abreviaturas ver TABLA 6). El remarcado se refiere a los pacientes con deterioro.

Pc	FX MD	FX MI	AM MD	AM MI	ML MD	ML MI	ML PD	ML PI	TR MD	TR MI	TR PD	TR PI
1	0	<	0	<	=	=	>	=	<	<	<	>
2	>	<	>	<	>	>	>	>	<	<	<	<
3	0	0	0	0	>	>	>	>	<	<	<	<
4	<	<	>	>	>	>	>	>	<	<	<	<
5	<	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>	>
6	<	0	>	0	>	=	>	>	<	<	<	<
7	>	<	>	<	>	>	=	>	>	>	<	>
8	0	0	0	0	>	=	>	=	>	>	>	>
9	>	<	>	>	<	<	<	<	>	>	>	>
10	>	<	<	<	>	>	>	>	<	<	>	>
11	>	<	<	>	=	=	=	=	<	>	<	<
12	<	>	<	>	<	=	>	>	<	>	>	<
13	0	>	0	<	=	>	>	<	<	<	>	<
14	>	>	<	<	>	>	>	>	<	<	<	>

0 .- No hay temblor
 = .- No cambia
 > .- Se incrementa
 < .- Disminuye
 X .- No se valoró

TABLA 11. Valoración de incremento y decremento en las diferentes pruebas de integración motora en cada uno de los pacientes (Pc) con EP, por efecto del Biperiden (Otras abreviaturas ver TABLA 6). El remarcado se refiere a los pacientes con deterioro.

Pc	FX MD	FX MI	AM MD	AM MI	ML MD	ML MI	ML PD	ML PI	TR MD	TR MI	TR PD	TR PI
1	0	<	0	>	=	=	>	>	<	<	<	<
2	>	<	<	<	>	>	>	>	<	<	<	>
3	0	0	0	0	>	>	>	>	<	<	<	<
4	<	<	<	<	>	>	>	>	<	<	<	<
5	<	>	>	<	<	<	<	<	>	>	<	<
6	<	0	>	0	>	<	>	>	<	<	<	<
7	>	>	>	=	>	>	>	>	>	>	>	>
8	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
9	<	<	<	>	<	>	<	=	<	<	>	>
10	=	<	<	<	<	>	=	>	<	<	>	<
11	<	<	>	>	=	=	=	=	<	<	<	<
12	>	>	<	<	<	>	>	>	<	<	<	<
13	0	<	0	0	>	>	>	>	>	<	>	<
14	>	>	>	=	>	>	>	>	>	<	>	>

0 .- No hay temblor
 = .- No cambia
 > .- Se incrementa
 < .- Disminuye
 X .- No se valoró

TABLA 12. Porcentaje (el número de sujetos se presenta dentro del paréntesis) de los pacientes con EP que presentaron un incremento de la frecuencia (FX) y amplitud (AMP) del temblor, una disminución de la velocidad del movimiento lineal (ML) (deterioro) y un incremento del tiempo de reacción (TR) (deterioro), en manos y pies derecho e izquierdo (MD, MI, PD y PI) por efecto de la L-DOPA y el Biperidén (BIP).

Fármaco		FX	AMP	ML	TR
L-DOPA	MD	42.85 (6)	42.85 (6)	14.28 (2)	28.56 (4)
	MI	28.56 (4)	35.71 (5)	7.14 (1)	42.85 (6)
	PD	- -	- -	7.14 (1)	42.85 (6)
	PI	- -	- -	14.28 (2)	50.00 (7)
BIP	MD	28.56 (4)	28.56 (4)	28.56 (4)	28.56 (4)
	MI	28.56 (4)	21.43 (3)	14.28 (2)	14.28 (2)
	PD	- -	- -	14.28 (2)	28.56 (4)
	PI	- -	- -	7.14 (1)	21.43 (3)

TABLA 13. Número (N), promedio (\bar{X}), desviación estándar (DE) y error estándar (EE) del incremento (>) y decremento (<) de la frecuencia (FX) y de la amplitud (AMP) del temblor de la mano derecha (MD) e izquierda (MI) de los sujetos con Parkinson en condición control (CTL) y, experimental (EXP) con L-DOPA y Biperidón (BIP).

	L-DOPA>		L-DOPA<		BIP>		BIP<	
	CTL	EXP	CTL	EXP	CTL	EXP	CTL	EXP
MD								
N	7	7	3	3	5	5	5	5
\bar{X}	4.5	5.1***	6.8	5.1	4.7	5.1	5.6	3.8
DE	0.9	0.8	1.9	0.6	0.9	0.5	2.1	2.1
EE	0.3	0.3	1.1	0.3	0.4	0.2	0.9	0.9
FX								
MI								
N	4	4	7	7	4	4	7	7
\bar{X}	4.5	5.3**	5.1	4.5	5.1	5.6*	4.8	3.7
DE	0.7	0.5	0.9	0.6	1.3	1.4	0.6	1.8
EE	0.3	0.2	0.3	0.2	0.6	0.7	0.2	0.7
MD								
N	6	6	4	4	5	5	4	4
\bar{X}	2.8	5.5*	4.3	2.3	2.3	3.7	5.5	3.5
DE	2.8	3.8	3.8	2.7	2.2	2.8	3.5	2.5
EE	1.1	1.5	1.9	1.3	1.0	1.2	1.7	1.2
AMP								
MI								
N	5	5	6	6	5	5	6	6
\bar{X}	3.4	5.2	6.19	4.1	4.7	8.82	5.0	2.1
DE	5.0	7.2	7.7	5.5	7.82	11.6	5.9	2.6
EE	2.2	3.2	3.1	2.2	3.5	5.2	2.4	1.0

* $P \leq 0.008$

** $P \leq 0.006$

*** $P \leq 0.001$

TABLA 14. Número (N), promedio (\bar{X}), desviación estándar (DE) y error estándar (EE) del incremento (>) y decremento (<) de la velocidad del movimiento lineal (ML) de la mano derecha (MD) e izquierda (MI), pie derecho (PD), pie izquierdo (PI), de los sujetos con Parkinson en condición control (CTL) y, experimental (EXP) con L-DOPA y Biperiden (BIP).

	L-DOPA>		L-DOPA<		BIP>		BIP<	
	CTL	EXP	CTL	EXP	CTL	EXP	CTL	EXP
MD								
N	12	12	2	2	9	9	4	4
\bar{X}	1.2	1.4**	1.8	1.5	1.1	1.3*	1.7	1.4
DE	0.4	0.4	0.07	0.2	0.2	0.3	0.7	0.5
EE	0.1	0.1	0.05	0.2	0.07	0.1	0.3	0.2
ML								
MI								
N	13	13	1	1	11	11	2	2
\bar{X}	1.2	1.4**	1.4	1.3	1.0	1.2****	2.1	1.9
DE	0.5	0.5	0	0	0.3	0.4	0.4	0.2
EE	0.1	0.1	0	0	0.09	0.1	0.3	0.1
PD								
n	13	13	1	1	11	11	2	2
\bar{X}	0.5	0.7****	0.8	0.5	0.5	0.7****	0.9	0.7
DE	0.2	0.2	0	0	0.2	0.2	0.1	0.2
EE	0.0	0.0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.1
ML								
PI								
N	12	12	2	2	12	12	1	1
\bar{X}	0.6	0.7**	0.7	0.6	0.5	0.7****	1.0	0.9
DE	0.2	0.2	0	0	0.1	0.1	0	0
EE	0.0	0.07	0	0	0.0	0.0	0	0

* $P \leq 0.01$
 ** $P \leq 0.005$
 *** $P \leq 0.002$
 **** $P \leq 0.001$

TABLA 15. Número (N), promedio (\bar{X}), desviación estándar (DE) y error estándar (EE) del incremento (>) y decremento (<) del tiempo de reacción (TR) de la mano derecha (MD) e izquierda (MI), así como del pie derecho (PD) e izquierdo (PI) de los sujetos con Parkinson en condición control (GC) y, experimental (GEX) con L-DOPA y Biperidén (BIP).

	L-DOPA>		L-DOPA<		BIP>		BIP<	
	GC	GEX	GC	GEX	GC	GEX	GC	GEX
MD								
N	4	4	10	10	4	4	9	9
\bar{X}	219.9	323.6**	359.8	260.7***	192.6	274.3	383.8	262.9**
DE	91.8	119.7	148.2	115.8	62.37	84.0	141.9	76.0
EE	45.9	59.8	46.8	36.6	31.1	42.0	47.3	25.3
MI								
N	6	6	8	8	2	2	11	11
\bar{X}	214.7	299.7*	367.3	224.6****	140.2	271.3	337.5	234.1
DE	60.2	106.3	134.3	80.7	19.2	195.1	123.6	54.7
EE	24.5	43.3	47.4	28.5	13.5	138.0	37.2	16.4
PD								
N	6	6	8	8	5	5	8	8
\bar{X}	267.9	318.8	475.3	312.8***	307.4	391.9	450.2	282.2**
DE	86.8	130.7	169.6	67.9	76.3	133.4	202.7	79.7
EE	35.4	53.3	59.9	24.0	34.1	59.6	71.6	28.1
PI								
N	7	7	7	7	3	3	10	10
\bar{X}	328.0	379.3***	393.8	285.9***	308.4	416.1	388.5	312.1***
DE	110.4	113.9	64.9	66.7	108.2	80.5	81.80	87.0
EE	41.7	43.0	24.5	25.2	62.4	46.5	25.8	27.5

* $P \leq 0.05$
 ** $P \leq 0.02$
 *** $P \leq 0.005$
 **** $P \leq 0.001$

TABLA 16. Comparación de los niveles de los MARCADORES entre pacientes sin enfermedad neurológica (n= 7) (SEN) y con enfermedad neurológica diferente a EP (n= 4) (CEN), no parkinsonianos.

	X	DE	t	P ≤
Ac. Glutámico				
($\mu\text{mol/L}$)				
SEN	1.41	1.39	0.55	NS
CEN	1.00	0.29		
Glutamina				
($\mu\text{mol/L}$)				
SEN	619.89	159.77	-0.87	NS
CEN	718.61	214.55		
Biopterina				
(pmol/ml)				
SEN	18.92	12.19	0.78	NS
CEN	13.72	6.06		
ARV				
(nmol/L)				
SEN	213.86	213.99	0.87	NS
CEN	117.35	40.91		

TABLA 17. Correlación entre marcadores bioquímicos en el grupo de pacientes no parkinsónicos (Controles NoEP).

COMPARACION	N	r	t	P _≤
AcGlu/Glu	11	- 0.17	-0.54	NS
AcGlu/Biop	11	0.39	1.30	NS
AcGlu/AHV	11	0.47	1.62	NS
Glu/Biop	11	- 0.36	-1.16	NS
Glu/AHV	11	0.26	0.82	NS
Biop/AHV	11	- 0.09	-0.29	NS

TABLA 18. Comparación de cada uno de los marcadores, entre pacientes no parkinsonianos (NoEP) (N=11) y pacientes con EP (N=26) en condición sin fármacos.

	X	DE	EE	t	P _s
Ac. Glutámico					
NoEP	1.26	1.11	0.33	1.26	NS
EP	2.04	1.91	0.37		
Glutamina					
NoEP	655.79	177.78	53.60	2.06	0.04
EP	524.39	176.03	34.52		
Biopterina					
NoEP	17.03	10.35	3.12	3.35	0.001
EP	8.76	4.78	0.93		
AHV					
NoEP	178.77	174.21	52.52	0.61	NS
EP	147.05	127.37	24.97		

TABLA 19. Correlación entre marcadores bioquímicos en el grupo de pacientes con EP.

COMPARACION	N	r	t	P _s
AcGlu/Glu	26	- 0.30	-1.56	NS
AcGlu/Biop	26	0.16	0.82	NS
AcGlu/AHV	26	0.05	0.25	NS
Glu/Biop	26	0.43	2.37	0.025
Glu/AHV	26	- 0.03	-0.16	NS
Biop/AHV	26	- 0.07	-0.34	NS

TABLA 20 . Correlación entre las pruebas de integración motora (PIM) y los marcadores bioquímicos. Efectos globales considerando 12 pacientes analizados.

PIM	AC. GLU	GLU	BIOP	AHV
FXMI			r= 0.72 ****	
AMPND	r= 0.49 *			
AMPMI		r= -0.68 ***		
MLND	r= 0.87 ****			
MLMI	r= 0.79 ****			
MLPD	r= 0.67 ***			
MLPI	r= 0.57 **			
TRND	r= -0.51 *			
TRMI	r= -0.55 *	r= 0.60 **		r= 0.51 *
TRPD	r= -0.56 *			

* P ≤ 0.05
 ** P ≤ 0.025
 *** P ≤ 0.01
 **** P ≤ 0.005

TABLA 21 .Correlación (r) entre las pruebas de integración motora (PIM) y los niveles de los marcadores bioquímicos en los pacientes afectados de manera positiva (NO DETERIORO) por la administración de los fármacos (L-DOPA).

PIM	AC. GLU	GLU	BIOP	AHV
FXMI L-DOPA			r= 0.90 **** N= 6	
AMPMD L-DOPA			r= 0.98 **** N= 4	
AMPMI L-DOPA		r= 0.81 * N= 5		r= 0.86 ** N= 5
MLMD L-DOPA	r= 0.84 **** N = 10			
MLMI L-DOPA	r= 0.79 **** N= 11			
MLPD L-DOPA	r= 0.65 ** N= 11			
MLPI L-DOPA	r= 0.62 ** N= 10			
TRMD L-DOPA		r= 0.77 *** N= 8		r= 0.73 ** N= 8
TRMI L-DOPA		r= 0.88 *** N= 6		r= 0.78 * N= 6

* P ≤ 0.05
 ** P ≤ 0.025
 *** P ≤ 0.01
 **** P ≤ 0.005

TABLA 22 .Correlación (r) entre las pruebas de integración motora (PIM) y los niveles de los marcadores bioquímicos en los pacientes afectados de manera positiva (NO DETERIORO) por la administración de los fármacos (BIP).

PIM	AC. GLU	GLU	BIOP	AHV
FXMD BIP		r= 0.91 ** N= 4		r= 0.92 ** N= 4
AMPMD BIP			r= 0.95 * N= 3	
MLMD BIP			r= 0.69 * N= 7	
MLMI BIP	r= 0.59 * N= 10			r= -0.77 **** N= 10
MLPI BIP				r= -0.66 ** N= 10
TRMD BIP		r= -0.72 * N= 7		
TRMI BIP		r= 0.82 **** N= 9		r= 0.78 **** N= 9
TRPD BIP	r= -0.73 * N= 6			
TRPI BIP		r= 0.80 *** N= 8		r= 0.68 * N= 8

* P ≤ 0.05
 ** P ≤ 0.025
 *** P ≤ 0.01
 **** P ≤ 0.005

TABLA 23 .Correlación (r) entre las pruebas de integración motora (PIM) y los niveles de los marcadores bioquímicos en los pacientes afectados de manera negativa (DETERIORO) por la administración de los fármacos (L-DOPA y BIP).

PIM	AC. GLU	GLU	BIOP	AHV
FXMD L-DOPA	r= -0.84 ** N= 6			r= 0.83 ** N= 6
FXMI BIP			r= 0.98 **** N= 4	
AMPMI BIP				r= 0.92 *** N= 5
MLMD BIP	r= 0.95 ** N= 4			
TRPI BIP		r= -0.97 * N= 3		

* P ≤ 0.05
 ** P ≤ 0.025
 *** P ≤ 0.01
 **** P ≤ 0.005

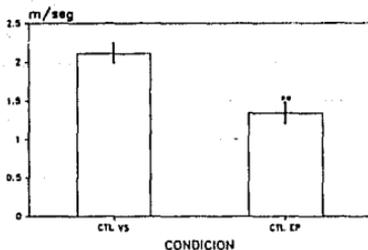
TABLA 24 . Correlación entre los marcadores bioquímicos y los signos clínicos identificados con la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDS), considerando 26 pacientes con ambas mediciones

	r	t	P≤
AC. GLUTAMICO	-0.24	-1.23	NS
GLUTAMINA	-0.22	-1.14	NS
BIOPTERINA	-0.18	-0.90	NS
AHV	0.33	1.75	0.05

CONDICION CONTROL SIN FARMACOS

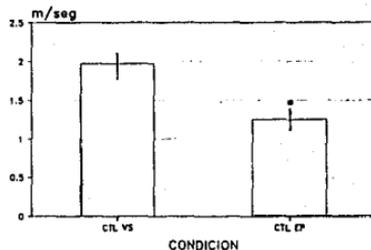
MOVIMIENTO LINEAL

A. ML MANO DERECHA



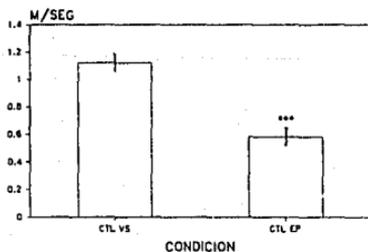
** P < 0.0002

B. ML MANO IZQUIERDA



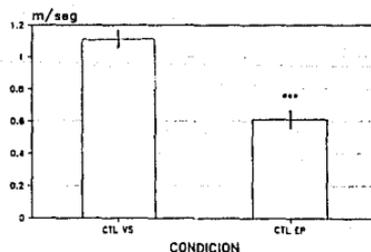
* P < 0.0005

C. ML PIE DERECHO



*** P < 0.00001

D. ML PIE IZQUIERDO



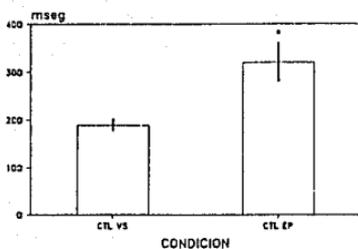
*** P < 0.00001

GRAFICA 1. Comparación del movimiento lineal de manos y pies, entre los sujetos del grupo de voluntarios sanos (CTL VS) y de pacientes con Enfermedad de Parkinson en condición control sin fármacos (CTL EP). Media y error estándar ($\bar{x} \pm EE$). (Para abreviaturas ver cuadro 6).

CONDICION CONTROL SIN FARMACOS

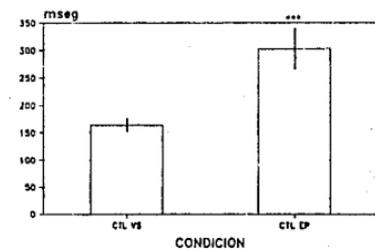
TIEMPO DE REACCION

A. TR MANO DERECHA



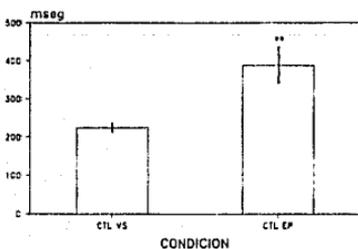
* P < 0.001

B. TR MANO IZQUIERDA



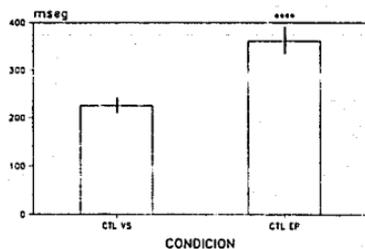
*** P < 0.0003

C. TR PIE DERECHO



** P < 0.0008

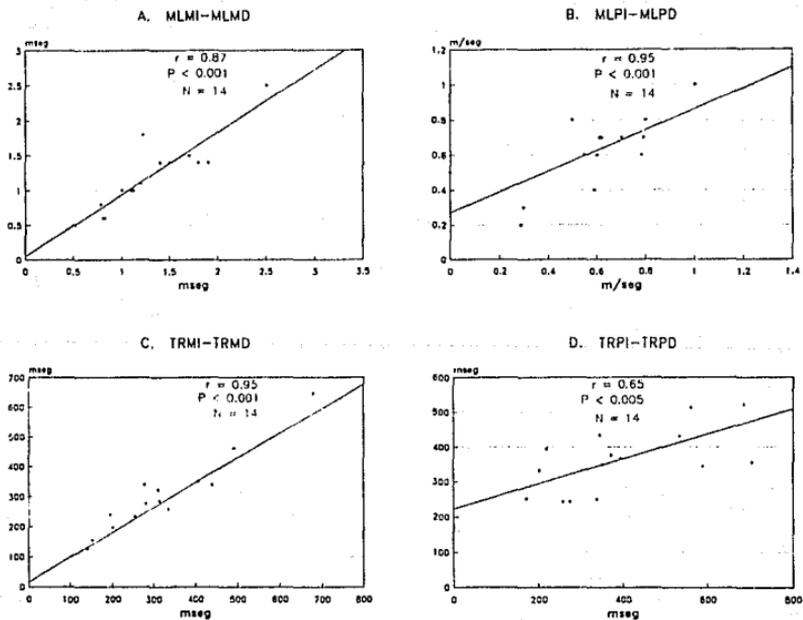
D. TR PIE IZQUIERDO



**** P < 0.0001

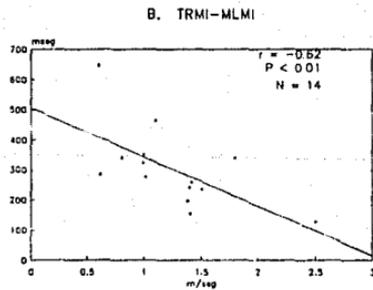
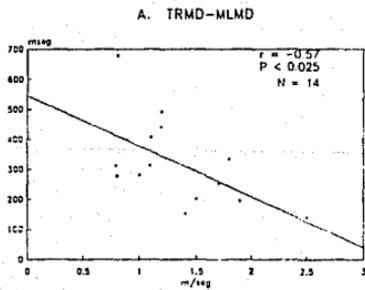
GRAFICA 2. Comparación del tiempo de reacción de manos y pies, entre los sujetos del grupo de voluntarios sanos (CTL VS) y de pacientes con Enfermedad de Parkinson en condición control sin fármacos (CTL EP). Media y error estándar ($\bar{X} \pm EE$). (Para abreviaturas ver cuadro 6).

PRUEBAS DE INTEGRACION MOTORA EN MANOS Y PIES



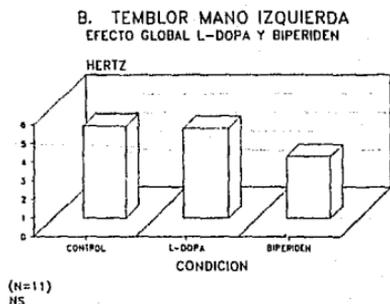
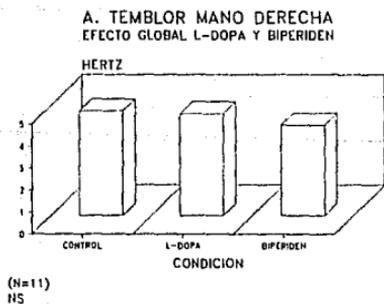
GRAFICA 3. Correlación entre las pruebas de integración motora de manos y piernas en los pacientes con EP. Abcisas: manos y pies derechos; ordenadas manos y pies izquierdos. (Para abreviaturas ver cuadro 6).

PRUEBAS DE INTEGRACION MOTORA EN MANOS



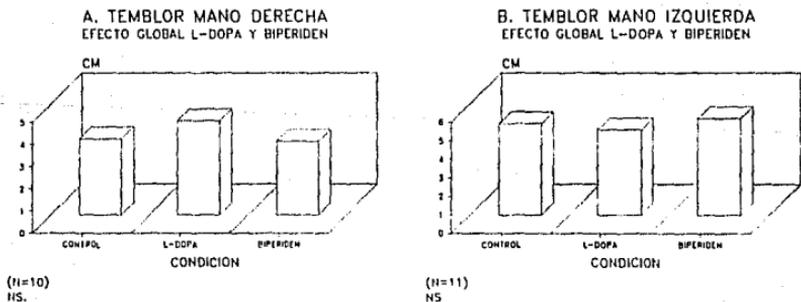
GRAFICA 4. Correlación entre las pruebas de integración motora de manos en los pacientes con EP. Abscisas: movimiento lineal; ordenadas: tiempo de reacción. (Para abreviaturas ver cuadro 6).

DIFERENCIA DE LOS EFECTOS DE FARMACOS
EN LA FRECUENCIA DEL TEMBLOR



GRAFICA 5. Diferencias globales de los efectos de L-DOPA y Biperidén en pacientes con EP en relación a la frecuencia del temblor.

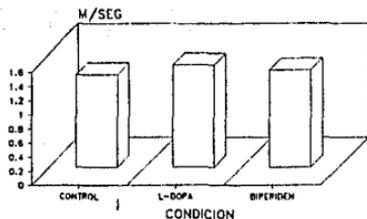
DIFERENCIA DE LOS EFECTOS DE FARMACOS
EN LA AMPLITUD DEL TEMBLOR



GRAFICA 6. Diferencias globales de los efectos de L-DOPA y Biperidén en pacientes con EP en relación a la amplitud del temblor.

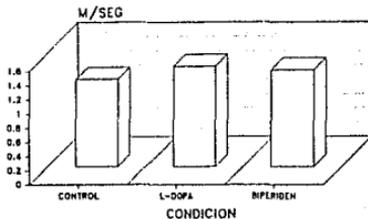
DIFERENCIA DE LOS EFECTOS DE FARMACOS
EN EL MOVIMIENTO LINEAL

A. ML MANO DERECHA
EFECTO GLOBAL L-DOPA Y BIPERIDEN



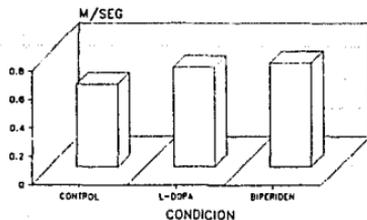
(N=13)
NS

B. ML MANO IZQUIERDA
EFECTO GLOBAL L-DOPA Y BIPERIDEN



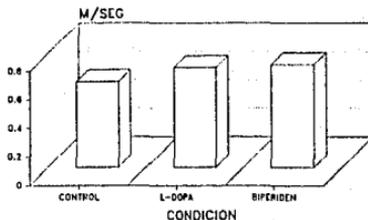
(N=13)
NS

C. ML PIE DERECHO
EFECTO GLOBAL L-DOPA Y BIPERIDEN



(N=13)
NS

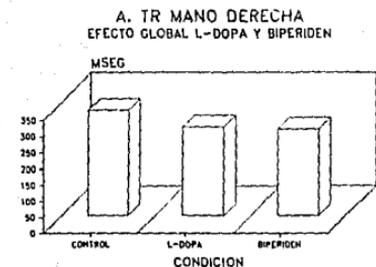
D. ML PIE IZQUIERDO
EFECTO GLOBAL L-DOPA Y BIPERIDEN



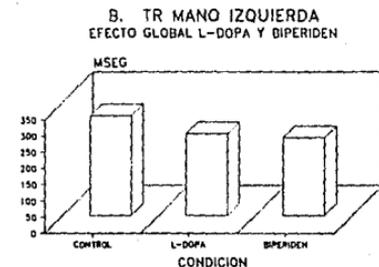
(N=13)
NS

GRAFICA 7. Diferencias globales de los efectos de L-DOPA y Biperidén en pacientes con EP en relación a las pruebas de movimiento lineal.

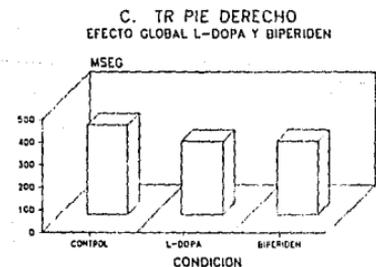
**DIFERENCIA DE LOS EFECTOS DE FARMACOS
EN EL TIEMPO DE REACCION**



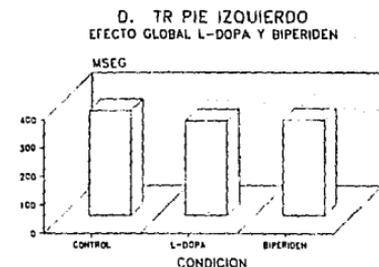
(N=13)
NS



(N=13)
NS



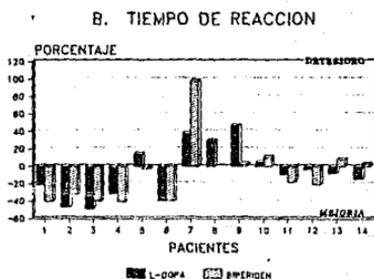
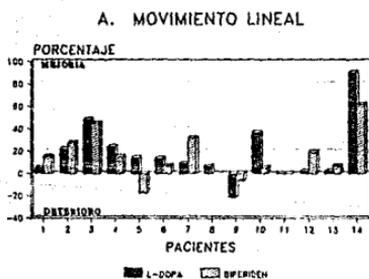
(N=13)
NS



(N=13)
NS

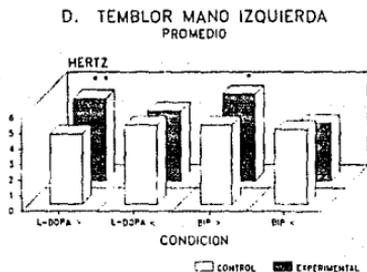
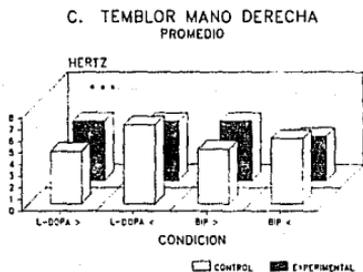
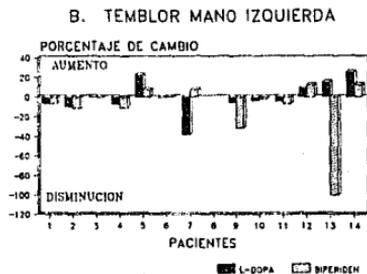
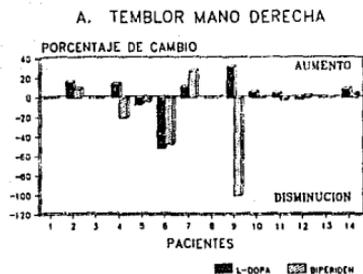
GRAFICA 8. Diferencias globales de los efectos de L-DOPA y Biperidén en pacientes con EP en relación a las pruebas de tiempo de reacción.

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE FARMACOS
EN CADA PACIENTE CON EP**



GRAFICA 9. Porcentaje de cambio en cada paciente con EP bajo el efecto de la L-DOPA y biperidén en relación al movimiento lineal y al tiempo de reacción, mostrando mejoría o deterioro en cada paciente.

EFFECTOS DE FARMACOS SOBRE LA FRECUENCIA DEL TEMBLOR

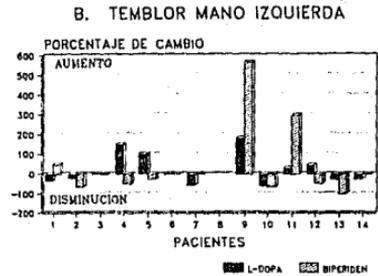
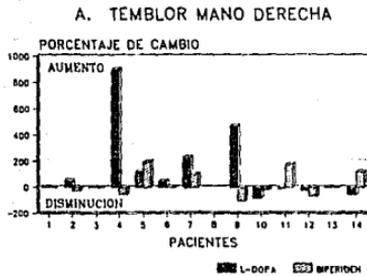


*** P< 0.001

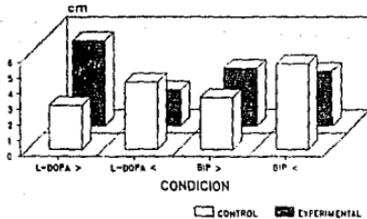
* P< 0.008 ** P< 0.005

GRAFICA 10. Porcentaje de cambio por casos individuales (A y B) y promedios de aumento (>) y disminución (<) de la frecuencia del temblor de acuerdo al efecto de la L-DOPA y el biperidén (C y D) (experimental), en pacientes con EP en relación a su estado basal sin fármacos (control).

EFFECTOS DE FARMACOS SOBRE LA AMPLITUD DEL TEMBLOR

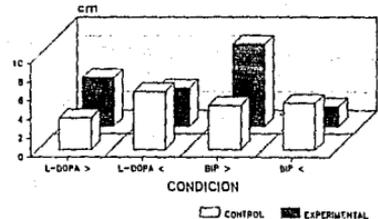


C. TEMBLOR MANO DERECHA PROMEDIO



* P < 0,008

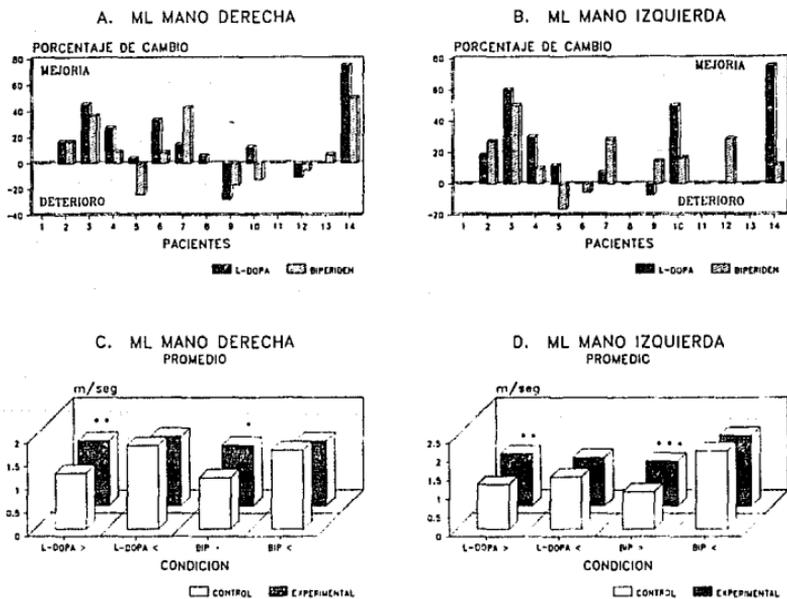
D. TEMBLOR MANO IZQUIERDA PROMEDIO



NS

GRAFICA 11. Porcentaje de cambio por casos individuales (A y B) y promedios de aumento (>) y disminución (<) de la amplitud del temblor de acuerdo al efecto de la L-DOPA y el biperidén (C y D) (experimental), en pacientes con EP en relación a su estado basal sin fármacos (control).

**EFFECTOS DE FARMACOS SOBRE EL MOVIMIENTO LINEAL
EN MANOS**



* P< 0.01 ** P< 0.005

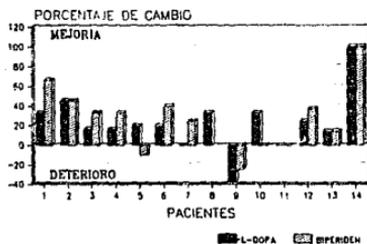
** P< 0.005 *** P< 0.002

GRAFICA 12. Porcentaje de cambio por casos individuales (A y B) de la mejoría o deterioro de los pacientes con EP, en la realización del movimiento lineal con ambas manos; y, promedios de aumento (>) y disminución (<) en la velocidad de ejecución de la prueba (C y D), de acuerdo al efecto de la L-DOPA y del biperidén (Experimental), en relación a su estado basal sin fármacos (control).

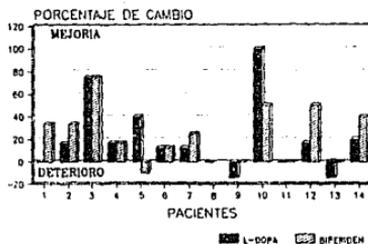
EFFECTOS DE FARMACOS SOBRE EL MOVIMIENTO LINEAL

EN PIES

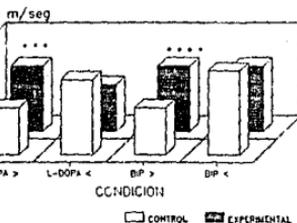
A. ML PIE DERECHO



B. ML PIE IZQUIERDO

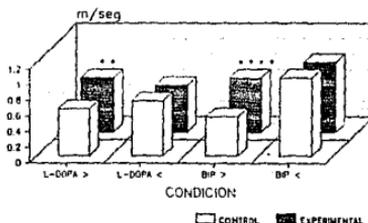


C. ML PIE DERECHO PROMEDIO



*** P < 0.002 **** P < 0.001

D. ML PIE IZQUIERDO PROMEDIO

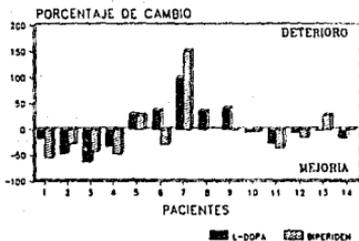


** P < 0.005 **** P < 0.001

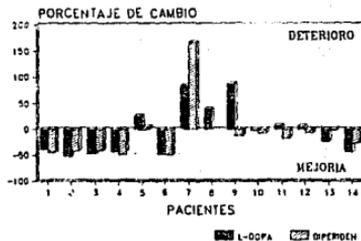
GRAPICA 13. Porcentaje de cambio por casos individuales (A y B) de la mejoría o deterioro de los pacientes con EP, en la realización del movimiento lineal con ambos pies, y, promedios de aumento (>) y disminución (<) en la velocidad de ejecución de la prueba (C y D), de acuerdo al efecto de la L-DOPA y del biperidén (Experimental), en relación a su estado basal sin fármacos (control).

**EFFECTOS DE FARMACOS EN PACIENTES CON EP
TIEMPO DE REACCION EN AMBAS MANOS**

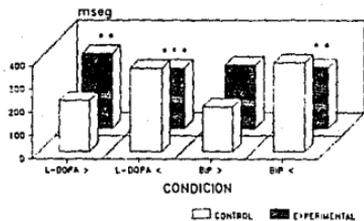
A. TR MANO DERECHA



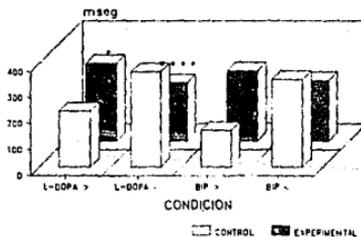
B. TR MANO IZQUIERDA



C. TR MANO DERECHA



D. TR MANO IZQUIERDA



** P < 0.02 *** P < 0.005

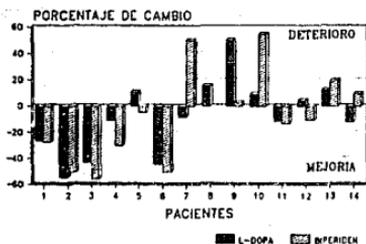
* P < 0.05 **** P < 0.001

GRAFICA 14. Porcentaje de cambio por casos individuales (A y B) del deterioro o mejoría de los pacientes con EP, en la realización de la prueba de tiempo de reacción con ambas manos, y, promedios de aumento (>) y disminución (<) en la velocidad de ejecución de la prueba (C y D), de acuerdo al efecto de la L-DOPA y del biperidén (Experimental), en relación a su estado basal sin fármacos (control).

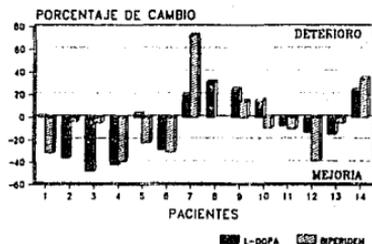
EFFECTOS DE FARMACOS EN PACIENTES CON EP

TIEMPO DE REACCION EN AMBOS PIES

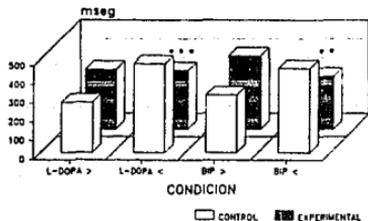
A. TR PIE DERECHO



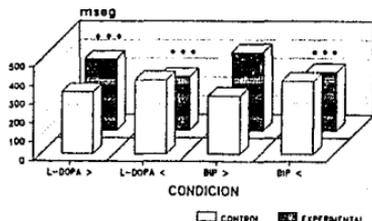
B. TR PIE IZQUIERDO



C. TR PIE DERECHO
PROMEDIO



D. TR PIE IZQUIERDO
PROMEDIO

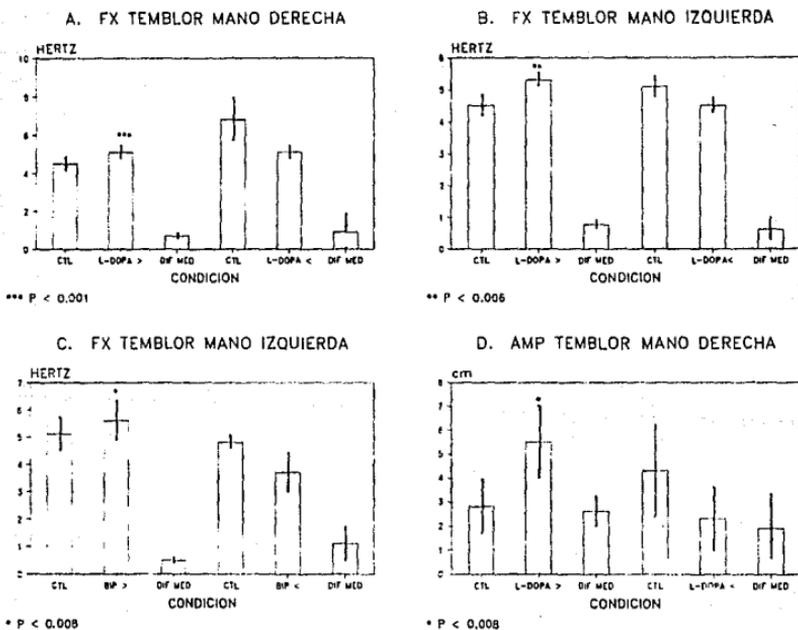


** P < 0.02 *** P < 0.005

*** P < 0.005

GRAFICA 15. Porcentaje de cambio por casos individuales (A y B) del deterioro o mejoría de los pacientes con EP, en la realización de la prueba de tiempo de reacción con ambos pies, y, pronadición de aumento (>) y disminución (<) en la velocidad de ejecución de la prueba (C y D), de acuerdo al efecto de la L-DOPA y del biperidén (Experimental), en relación a su estado basal sin fármacos (control). (X ± EE).

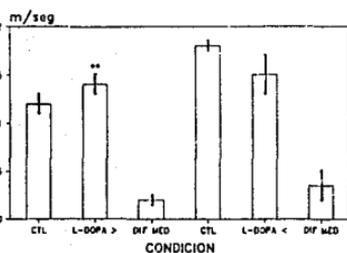
COMPARACION DEL TEMBLOR POR EFECTOS DE FARMACOS
EN PACIENTES CON EP (X ± ES)



GRAFICA 16. Promedios y diferencia media (dif med) de la frecuencia y amplitud del temblor en condición control y por efectos (aumento >, ó disminución <) (experimental) de los fármacos L-DOFA y biperidén en pacientes con EP. ($\bar{X} \pm ES$).

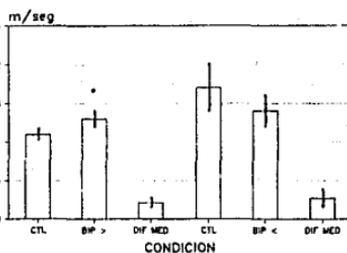
COMPARACION DEL MOVIMIENTO LINEAL EN AMBAS MANOS
 POR EFECTOS DE FARMACOS EN PACIENTES CON EP (I + EE)

A. ML MANO DERECHA



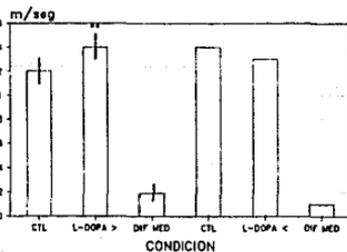
** P < 0.005

B. ML MANO DERECHA



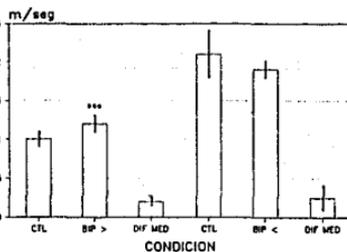
* P < 0.01

C. ML MANO IZQUIERDA



** P < 0.005

D. ML MANO IZQUIERDA

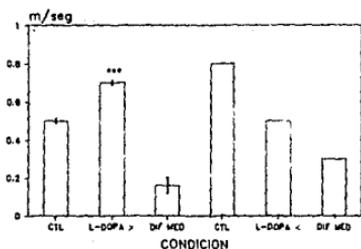


*** P < 0.002

GRAFICA 17. Promedios y diferencia media (dif med) del movimiento lineal en ambas manos en condición control y por efectos de los fármacos L-DOPA y biperidón en pacientes con EP (aumento, > y disminución <) (condición experimental). ($\bar{X} \pm EE$).

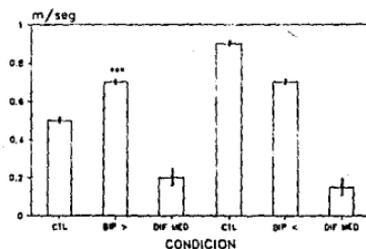
COMPARACION DEL MOVIMIENTO LINEAL EN AMBOS PIES
 POR EFECTOS DE FARMACOS EN PACIENTES CON EP ($\bar{X} \pm EE$)

A. ML PIE DERECHO



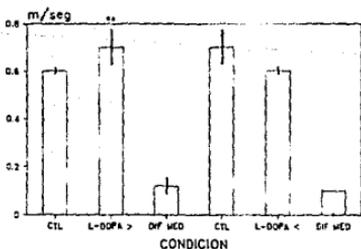
*** P < 0.002

B. ML PIE DERECHO



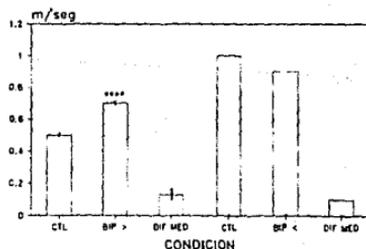
*** P < 0.001

C. ML PIE IZQUIERDO



** P < 0.005

D. ML PIE IZQUIERDO

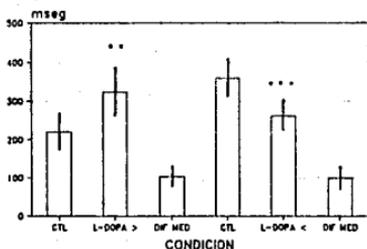


**** P < 0.001

GRAFICA 18. Promedios y diferencia media (dif med) del movimiento lineal en ambos pies en condición control y por efectos de los fármacos L-DOFA y biperidén en pacientes con EP (aumento, > y disminución <) (condición experimental). ($\bar{X} \pm EE$).

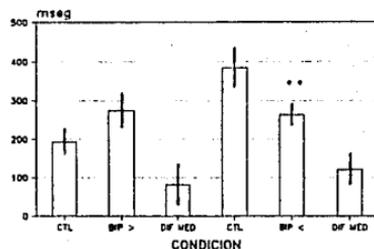
COMPARACION DEL TIEMPO DE REACCION EN AMBOS MANOS
 POR EFECTOS DE FARMACOS EN PACIENTES CON EP (X ± EE)

A. TR MANO DERECHA



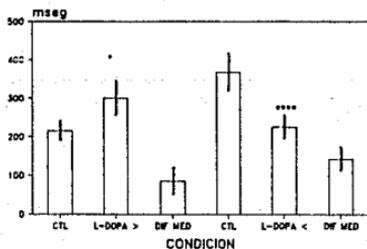
** P < 0.02 *** P < 0.005

B. TR MANO DERECHA



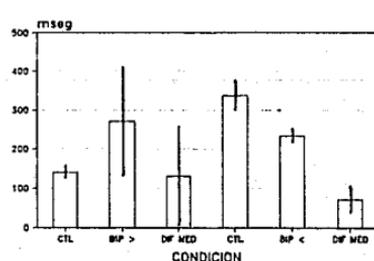
** P < 0.02

C. TR MANO IZQUIERDA



* P < 0.05 **** P < 0.001

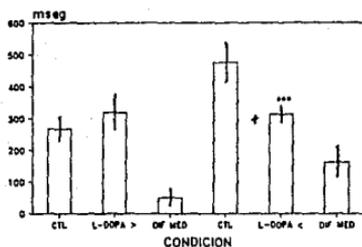
D. TR MANO IZQUIERDA



GRAFICA 19. Promedios y diferencia media (dif med) del tiempo de reaccion en ambas manos en condición control y por efectos de los fármacos L-DOPA y hiperidén en pacientes con EP (aumento, > y disminución <) (condición experimental). ($\bar{X} \pm EE$).

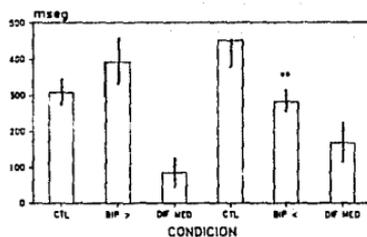
COMPARACIÓN DEL TIEMPO DE REACCIÓN EN AMBOS PIES
 POR EFECTOS DE FARMACOS EN PACIENTES CON EP (X ± EE)

A. TR PIE DERECHO



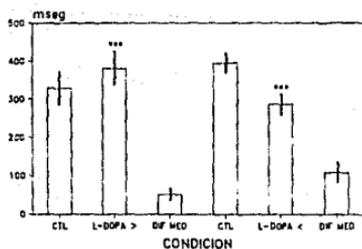
*** P < 0,005

B. TR PIE DERECHO



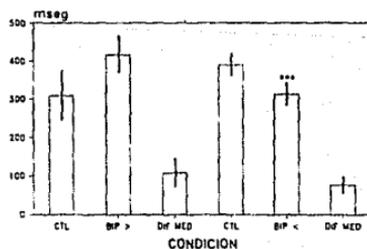
** P < 0,02

C. TR PIE IZQUIERDO



*** P < 0,005

D. TR PIE IZQUIERDO

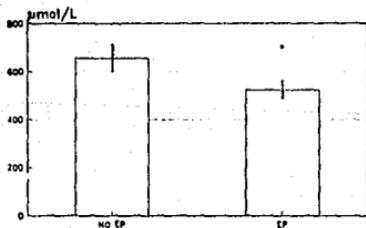


*** P < 0,005

GRAFICA 20. Promedios y diferencia media (dif med) del tiempo de reacción en ambos pies en condición control y por efectos de los fármacos L-DOPA y biperidón en pacientes con EP (aumento, > y disminución <) (condición experimental). (X ± EE).

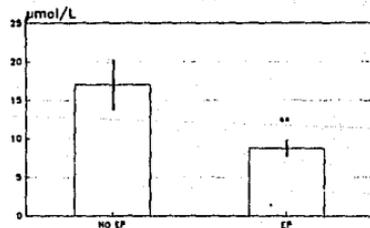
NIVELES DE GLUTAMINA Y BIOPTERINA
EN PACIENTES SIN EP Y CON EP

A. PROMEDIO MARCADORES
GLUTAMINA



* P < 0.04

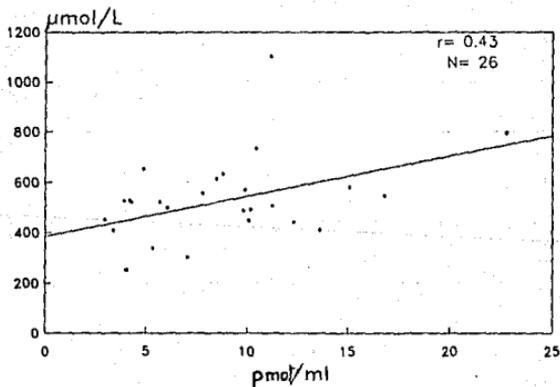
B. PROMEDIO MARCADORES
BIOPTERINA



** P < 0.001

GRAFICA 21. Comparación de los niveles de marcadores glutamina y biopterina entre pacientes sin enfermedad de Parkinson (NoEP) y pacientes con EP. ($\bar{X} \pm SE$).

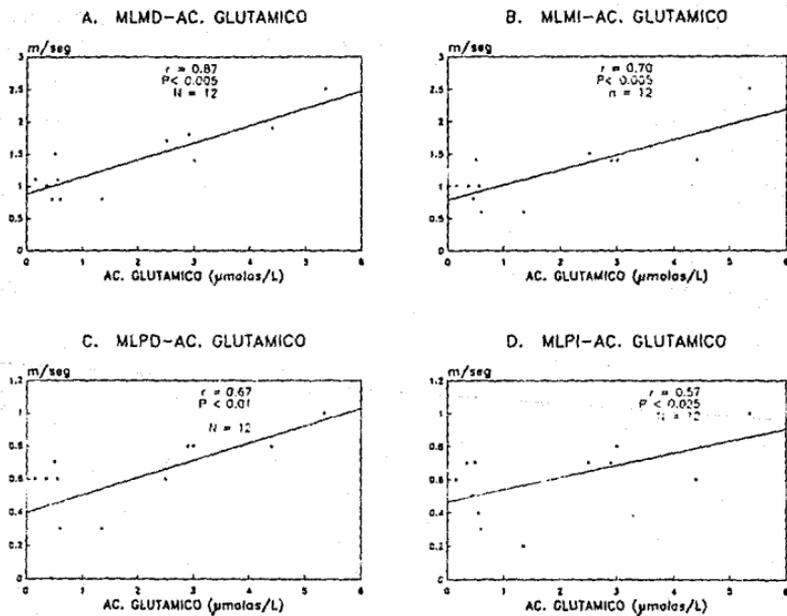
A. GLUTAMINA-BIOPTERINA



* $P < 0.025$

GRAFICA 22. Correlación entre los niveles de glutamina (ordenada) y biopterina (abscisa) en pacientes con EP.

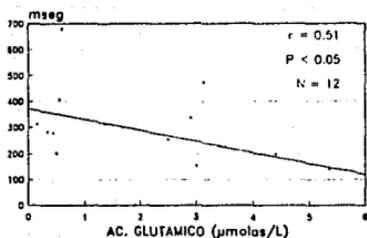
**CORRELACION DEL MOVIMIENTO LINEAL Y ACIDO GLUTAMICO
EN PACIENTES CON EP**



GRAFICA 23. Correlación del movimiento lineal en manos y pies (ordenadas), con el ácido glutámico (abscisas) en pacientes con EP.

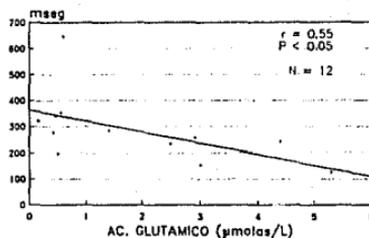
**CORRELACION DEL TIEMPO DE REACCION Y ACIDO GLUTAMICO
EN PACIENTES CON RP**

A. TRMD-AC. GLUTAMICO



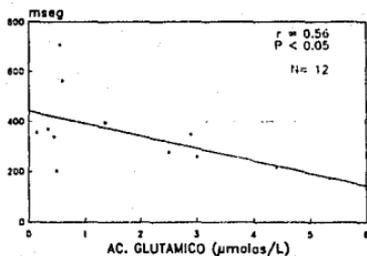
A (0.0-0.49) B (0.5-0.9) C (1-→)
DETERIORO: + (L-D) X (BIP)

B. TRMI-AC. GLUTAMICO

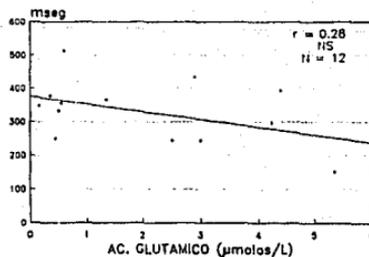


A (0.0-0.49) B (0.5-0.9) C (1-→)
DETERIORO: + (L-DOPA) X (BIP)

C. TRPD-AC. GLUTAMICO



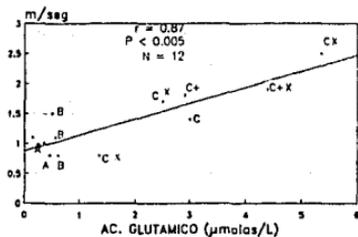
D. TRPI-AC. GLUTAMICO



GRAFICA 24. Correlación del Tiempo de reacción en manos y pies (ordenadas), con el ácido glutámico (abscisas) en pacientes con RP.

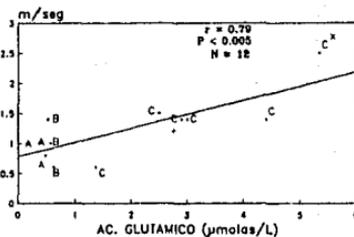
**CORRELACION DEL MOVIMIENTO LINEAL Y ACIDO GLUTAMICO
EN PACIENTES CON EP CON EFECTOS DE DETERIORO**

A. MLMD-AC. GLUTAMICO



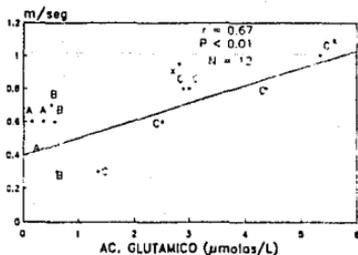
A (0.0-0.49) B (0.5-0.9) C (1-+)
DETERIORO: + (L-D) X (BIP)

B. MLMI-AC. GLUTAMICO

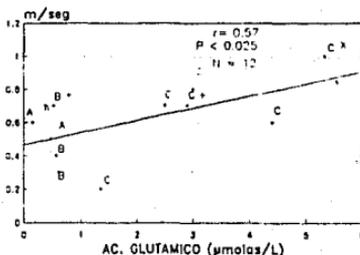


A (0.0-0.49) B (0.5-0.9) C (1-+)
DETERIORO: + (L-D) X (BIP)

C. MLPD-AC. GLUTAMICO



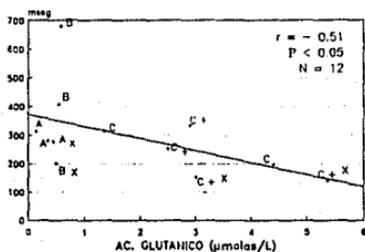
D. MLPI-AC. GLUTAMICO



GRAFICA 25. Correlación del movimiento lineal en manos y pies (ordenadas), con el ácido glutámico (abscisas), señalándose los casos deteriorados con L-DOPA y Biperiden. A, B y C es el rango de niveles del ácido glutámico.

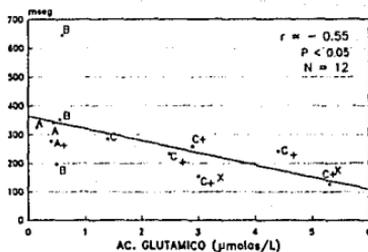
**CORRELACION DEL TIEMPO DE REACCION Y ACIDO GLUTAMICO
EN PACIENTES CON EP CON EFECTOS DE DETERIORO**

A. TRMD-AC. GLUTAMICO



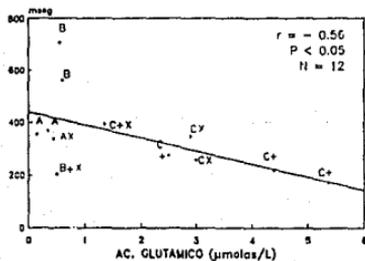
A (50-60) B (60-70) C (70-80)
C+ (80-90) X (90-100)

B. TRMI-AC. GLUTAMICO

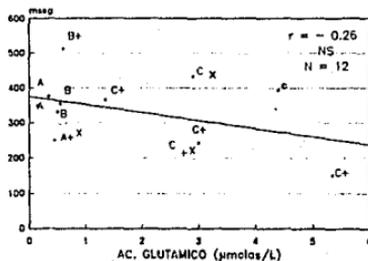


A (50-60) B (60-70) C (70-80)
C+ (80-90) X (90-100)

C. TRPD-AC. GLUTAMICO



D. TRPI-AC. GLUTAMICO



GRAFICA 26. Correlación del Tiempo de reacción en manos y pies (ordenadas), con el ácido glutámico (abscisas), señalándose los casos deteriorados con L-DOPA y Biperiden. A, B y C es el rango de niveles del ácido glutámico.

DEFINITIONS UNIFIED PARKINSON'S DISEASE SCALE

PAGE 1

(RECORD SCORES ON UPDS, AND UPDS, FORMS)

INSTRUCTIONS: This scale is designed for recording information regarding a patient's functioning and symptoms. With the exception of the motor examination items 18-31 the items in the scale are to be quantified by using all the information available to the raters, including both clinical observations and information reported by the patient. In rating the patient's current status, an arbitrary period of 1 week prior to the evaluation for all items except #'s 18-31 is adopted to standardize the data. In order to reinforce this, the interviewer should occasionally precede questions with, "During the past week, have you...?" The motor examination (#'s 18-31) should record the patient's status at the time of the examination only.

I. MENTATION, BEHAVIOR AND MOOD

(Items 1-4) Rate each item once on the basis of patient interview.

1. Intellectual Impairment:

- 0 - None.
- 1 - Mild, consistent forgetfulness with partial recollection of events and no other difficulties.
- 2 - Moderate memory loss, with disorientation and moderate difficulty handling complex problems. Mild but definite impairment of function at home with need of occasional prompting.
- 3 - Severe memory loss with disorientation for time and often to place. Severe impairment in handling problems.
- 4 - Severe memory loss with orientation preserved to person only. Unable to make judgments or solve problems. Requires much help with personal care. Cannot be left alone at all.

2. Thought Disorder: (Due to dementia or drug intoxication)

- 0 - None.
- 1 - Vivid dreaming.
- 2 - "Benign" hallucinations with insight retained.
- 3 - Occasional to frequent hallucinations or delusions; without insight; could interfere with daily activities.
- 4 - Persistent hallucinations, delusions, or florid psychosis. Not able to care for self.

3. Depression:

- 0 - Not present.
- 1 - Periods of sadness or guilt greater than normal, never sustained for day or weeks.
- 2 - Sustained depression (1 week or more).
- 3 - Sustained depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, weight loss, loss of interest).
- 4 - Sustained depression with vegetative symptoms and suicidal thoughts or intent.

4. Motivation/initiative:

- 0 - Normal.
- 1 - Less assertive than usual; more passive.
- 2 - Loss of initiative or disinterest in elective (non-routine) activities.
- 3 - Loss of initiative or disinterest in day to day (routine) activities.
- 4 - Withdrawn, complete loss of motivation.

II. ACTIVITIES OF DAILY LIVING (Determine for "ON/OFF")

(Items 5-17) Rate each item twice, once for "on" periods and once for "off" periods. Make sure patient understands what you mean by "on" and "off" periods and that he or she should answer your questions about daily functional capabilities separately for "on" and "off" periods.

4. Speech:

- 0 - Normal
- 1 - Mildly affected. No difficulty being understood.
- 2 - Moderately affected. Sometimes asked to repeat or rephrase.
- 3 - Severely affected. Frequently asked to repeat or rephrase.
- 4 - Unintelligible most of the time.

5. Chewing:

- 0 - Normal
- 1 - Slight but definite excess of saliva in mouth, may have nighttime drooling.
- 2 - Moderately excessive saliva; may have minimal drooling.
- 3 - Marked excess of saliva with some drooling.
- 4 - Marked drooling, requires constant tissue or handkerchief.

6. Swallowing:

- 0 - Normal.
- 1 - Rare choking.
- 2 - Occasional choking.
- 3 - Requires soft food.
- 4 - Requires NG tube or gastrostomy feeding.

8. Handwriting:

- 0 - Normal.
- 1 - Slightly slow or small.
- 2 - Moderately slow or small; all words are legible.
- 3 - Severely affected; not all words are legible.
- 4 - The majority of words are not legible.

9. Cutting Food and Handling Utensils:

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 - Can cut most foods, although clumsy and slow; some help needed.
- 3 - Food must be cut by someone, but can still feed slowly.
- 4 - Needs to be fed.

10. Dressing:

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Occasional assistance with buttoning, getting arms in sleeves.
- 3 - Considerable help required, but can do some things alone.
- 4 - Helpless.

11. Hygiene:

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow, but no help needed.
- 2 - Needs help to shower or bathe; or very slow in hygienic care.
- 3 - Requires assistance for washing, brushing teeth, combing hair, going to bathroom.
- 4 - Foley catheter or other mechanical aids.

12. Turning in Bed and Adjusting Bed Clothes:

- 0 - Normal.
- 1 - Somewhat slow and clumsy, but no help needed.
- 2 - Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty.
- 3 - Cannot turn, but not turn or adjust sheets alone.
- 4 - Helpless.

13. Falling (related to freezing):

- 0 - None.
- 1 - Rare falling.
- 2 - Occasionally falls, less than once per day.
- 3 - Falls an average of once daily.
- 4 - Falls more than once daily.

14. Freezing When Walking:

- 0 - None.
- 1 - Rare freezing when walking, only to start hesitation.
- 2 - Occasional freezing when walking.
- 3 - Frequent freezing. Occasionally falls from freezing.
- 4 - Frequent falls from freezing.

15. Walking:

- 0 - Normal.
- 1 - Mild difficulty. May not swing arms or may tend to drag leg.
- 2 - Moderate difficulty, but requires little or no assistance.
- 3 - Severe disturbance of walking, requiring assistance.
- 4 - Cannot walk at all, even with assistance.

16. Tremor:

- 0 - Absent.
- 1 - Slight and infrequently present.
- 2 - Moderate; bothersome to patient.
- 3 - Severe; interferes with many activities.
- 4 - Marked; interferes with most activities.

17. Sensory Complaints Related to Parkinsonism:

- 0 - None.
- 1 - Occasionally has numbness, tingling, or mild aching.
- 2 - Frequently has numbness, tingling, or aching; not disabling.
- 3 - Frequent painful sensations.
- 4 - Excruciating pain.

III. MOTOR EXAMINATION:

(Items 18-31) Rate each item once on the basis of patient's status during examination. To the extent possible sequential patient exams should be carried out at the same time of day and at equivalent intervals relative to dosing. Patients should not be rated during periods of extreme immobility.

18. Speech:

- 0 - Normal.
- 1 - Slight loss of expression, diction and/or volume.
- 2 - Monotone, slurred but understandable, moderately impaired.
- 3 - Marked impairment, difficult to understand.
- 4 - Unintelligible.

19. Facial Expression:

- 0 - Normal.
- 1 - Minimal hypomimia, could be normal "poker face".
- 2 - Slight but definitely abnormal diminution of facial expression.
- 3 - Moderate hypomimia; lips parted some of the time.
- 4 - Masked or fixed faces with severe or complete loss of facial expression; lips parted 1/4 inch or more.

20. Tremor at Rest:

- 0 - Absent.
- 1 - Slight and infrequently present.
- 2 - Mild in amplitude and persistent. Or moderate in amplitude, but only intermittently present.
- 3 - Moderate in amplitude and present most of the time.
- 4 - Marked in amplitude and present most of the time.

21. Action or Postural Tremor of Hands:

- 0 - Absent.
- 1 - Slight; present with action.
- 2 - Moderate in amplitude, present with action.
- 3 - Moderate in amplitude with posture holding as well as action.
- 4 - Marked in amplitude; interferes with feeding.

22. Rigidity: (Judged on passive movement of major joints with patient relaxed in sitting position. Cogwheeling to be ignored.)

- 0 - Absent.
- 1 - Slight or detectable only when activated by mirror or other movements.
- 2 - Mild to moderate.
- 3 - Marked, but full range of motion easily achieved.
- 4 - Severe, range of motion achieved with difficulty.

23. Finger Taps: (Patient taps thumb with index finger in rapid succession with widest amplitude possible, each hand separately.)

- 0 - Normal.
- 1 - Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 - Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 - Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 - Can barely perform the task.

24. Hand Movements: (Patient opens and closes hand in rapid succession with widest amplitude possible, each hand separately.)

- 0 - Normal.
- 1 - Mild slowing and/or reduction in amplitude.
- 2 - Moderately impaired. Definite and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
- 3 - Severely impaired. Frequent hesitation in initiating movements or arrests in ongoing movement.
- 4 - Can barely perform the task.

- 25. Rapid Alternating Movements of Hands:** (Pronation-supination movements of hands vertically or horizontally, with as large an amplitude as possible, both hands simultaneously.)
- 0 - Normal.
 - 1 - Mild slowing and/or reduction in amplitude.
 - 2 - Moderately impaired. Deliberate and only starting. May have occasional arrests in movement.
 - 3 - Severely impaired. Frequent hesitations in initiating movements or arrests in ongoing movement.
 - 4 - Can barely perform the task.
- 26. Foot Agility:** (Patient taps heel on ground in rapid succession, picking up entire foot. Amplitude should be about 3 inches.)
- 0 - Normal.
 - 1 - Mild slowing and/or reduction in amplitude.
 - 2 - Moderately impaired. Deliberate and early fatiguing. May have occasional arrests in movement.
 - 3 - Severely impaired. Frequent hesitations in initiating movements or arrests in ongoing movement.
 - 4 - Can barely perform the task.
- 27. Arising From Chair:** (Patient attempts to arise from a straight-back wood or metal chair with arms folded across chest.)
- 0 - Normal.
 - 1 - Slow; or may need more than one attempt.
 - 2 - Pushes self up from arms of seat.
 - 3 - Tends to fall back and may have to try more than one time, but can get up without help.
 - 4 - Unable to arise without help.
- 28. Posture:**
- 0 - Normal erect.
 - 1 - Not quite erect, slightly stooped posture; could be normal for older person.
 - 2 - Moderately stooped posture, definitely abnormal; can be slightly leaning to one side.
 - 3 - Severely stooped posture with kyphosis; can be moderately leaning to one side.
 - 4 - Marked flexion with extreme abnormality of posture.
- 29. Gait:**
- 0 - Normal.
 - 1 - Walks slowly, may shuffle with short steps, but no festination or propulsion.
 - 2 - Walks with difficulty, but requires little or no assistance; may have some festination, short steps, or propulsion.
 - 3 - Severe disturbance of gait, requiring assistance.
 - 4 - Cannot walk at all, even with assistance.
- 30. Postural Stability:** (Response to sudden posterior displacement produced by pull on shoulders while patient erect with eyes open and feet slightly apart. Patient is prepared.)
- 0 - Normal.
 - 1 - Retropulsion, but recovers unaided.
 - 2 - Absence of postural response; would fall if not caught by examiner.
 - 3 - Very unstable, tends to lose balance spontaneously.
 - 4 - Unable to stand without assistance.
- 31. Body Bradykinesia and Hypokinesia:** (Combining slowness, hesitancy, decreased armswing, small amplitude, and poverty of movement in general.)
- 0 - None.
 - 1 - Minimal slowness, giving movement a deliberate character; could be normal for some persons. Possibly reduced amplitude.
 - 2 - Mild degree of slowness and poverty of movement which is definitely abnormal. Alternatively, some reduced amplitude.
 - 3 - Moderate slowness, poverty or small amplitude of movement.
 - 4 - Marked slowness, poverty or small amplitude of movement.

HOEHN AND YAHN STAGING

- Stage 0 - No signs of disease
- Stage 1 - Unilateral disease.
- Stage 2 - Bilateral disease, without impairment of stance.
- Stage 3 - Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent.
- Stage 4 - Severe disability; still able to walk or stand unassisted.
- Stage 5 - Wheelchair bound or bedridden unless aided.

SILVER AND ENGLAND ACTIVITIES OF DAILY LIVING SCALE

- 100% - Completely independent. Able to do all chores without slowness, difficulty or impairment. Essentially normal. Unaware of any difficulty.
- 90% - Completely independent. Able to do all chores with some degree of slowness, difficulty and impairment. Might take twice as long. Beginning to be aware of difficulty.
- 80% - Completely independent in most chores. Takes twice as long. Conscious of difficulty and slowness.
- 70% - Not completely independent. More difficulty with some chores. Three to four times as long in some. Must spend a large part of the day with chores.
- 60% - Some dependency. Can do most chores, but exceedingly slowly and with much effort. Errors; some impossible.
- 50% - More dependent. Help with half, slower, etc. Difficulty with everything.
- 40% - Very dependent. Can assist with all chores, but few alone.
- 30% - With effort, now and then does a few chores alone or begins alone. Much help needed.
- 20% - Nothing alone. Can be a slight help with some chores. Severely invalid.
- 10% - Total dependent, helpless. Complete invalid.
- 0% - Vegetative functions such as swallowing, bladder and bowel functions are not functioning. Bed-ridden.

DEFINITIONS NORTHWESTERN UNIVERSITY DISABILITY SCALE

(RECORD SCORES ON NUDS FORM)

WALKING

Always Walks Alone

- 0 = Normal.
- 1 = Gait differs only slightly from normal in quality and speed; turning is the most difficult task, posture is essentially normal.
- 2 = Quality of gait is poor and rate slow, posture moderately affected; may be tendency toward mild pronation; turning is difficult.
- 3 = Gait is extremely abnormal, very slow and shuffling; posture grossly affected; there may be propulsion.

Sometimes Walks Alone

- 4 = Walks short distances with ease, walking outdoors is difficult but often done without help, rarely walks longer distances alone.
- 5 = Walks from room to room with only moderate difficulty, may occasionally walk outdoors without assistance.
- 6 = Walks from room to room without assistance, but moves slowly and uses external support; never walks alone outdoors.

Never Walks Alone

- 7 = Requires potential help indoors, active help outdoors.
- 8 = Requires moderate help indoors; walks outdoors with considerable help.
- 9 = Needs considerable help even for short distances; cannot walk outdoors with help.
- 10 = Cannot walk at all, even with maximum assistance.

DRESSING

Complete Self Help

- 0 = Normal.
- 1 = Dresses self completely with only slightly more time and effort than normal.
- 2 = Dresses self completely but slowly and with great effort.

Requires Partial Assistance

- 3 = Does all dressing alone except fine activities (tie, buttons).
- 4 = Performs more than half of dressing activities alone, with considerable effort and slowness.
- 5 = Performs about half of dressing activities independently.
- 6 = Performs only gross dressing activities alone (hat, coat).

Requires Complete Assistance

- 7 = Gives considerable help through bodily movements.
- 8 = Can give some help through bodily movements.
- 9 = Movements of patient neither help nor hinder assistant.
- 10 = Patient is a hindrance rather than help to assistant.

EATING

- 0 = Normal.
- 1 = Follows a normal diet, but chewing and swallowing are labored.
- 2 = Eats some hard foods routinely, but requires time and effort.
- 3 = Handles liquids and soft foods with ease, hard food occasionally eaten, but requires great effort and much time.
- 4 = Eats only liquids and soft food; these are consumed very slowly.
- 5 = Eating so impaired that a hospital setting is required to get adequate nutrition.

NORTHWESTERN UNIVERSITY DISABILITY SCALE

FEEDING

0 = Normal

- 1 = Feeds self fully more slowly than normal with rare exceptions
- 2 = Handles all feeding tasks alone with moderate slowness; still may get help in specific situations; accidents are infrequent
- 3 = Performs most feeding tasks alone moderately slowly; still may get help in specific tasks
- 4 = Performs only a few feeding tasks independently
- 5 = Requires complete assistance

HYGIENE

Complete Self Help

0 = Normal

- 1 = Hygiene maintained normally but slowly
- 2 = Hygiene activities moderately time consuming; no substitute methods; few accidents
- 3 = Hygiene maintained independently; but with effort and slowness; accidents not infrequent; may use substitute methods

Requires Partial Assistance

- 4 = Manages most of personal needs alone; has substituted methods for accomplishing tasks
- 5 = Requires aid for some tasks not difficult in terms of coordination
- 6 = Requires assistance for half of total needs
- 7 = Performs a few tasks alone with assistance nearby

Requires Complete Assistance

- 8 = Hygiene maintained well; gives aid to assistant
- 9 = Reasonably good hygiene with assistance; but does not give Assistant significant help.
- 10 = Unable to maintain proper hygiene even with maximum help.

SPEECH

0 = Normal

- 1 = Speech entirely adequate.
- 2 = Speech easily understood, but voice or speech rhythm may be disturbed.
- 3 = Communication accomplished with ease, although speech impairment detracts from content.
- 4 = Speech can always be understood if listener pays close attention; both articulation and voice may be defective.
- 5 = Speech always employed for communication, but articulation is still very poor; usually uses complete sentences.
- 6 = Speech always employed for communication, but articulation is highly unintelligible; may have occasional difficulty initiating speech; usually speaks in single words or short phrases.
- 7 = Attempts to use speech for communication, but has difficulty in initiating vocalization; may stop in middle of phrase and be unable to continue.
- 8 = Vocalizes to call attention to self.
- 9 = Vocalizes, but rarely for communicative purposes.
- 10 = Does not vocalize at all.