

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEUROLOGÍA



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**“REACTIVIDAD VASCULAR CEREBRAL EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DETERIORO COGNITIVO”**

Tesis presentada para cumplir con los requisitos para la obtención del
título de especialidad en: Neurología

Alumno:

Dra. ROSALVA MATHIEU BETANCOURT

Tutor:

DR. CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO

México, D. F. Marzo del 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

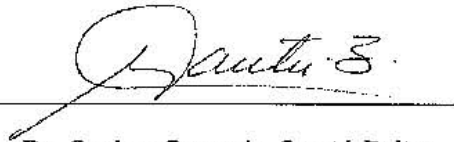


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

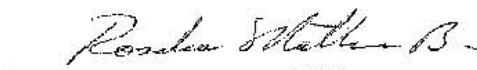
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

Tutor de Tesis



Dra. Rosalva Mathieu Betancourt

Alumno

CONTENIDO

I.	RESUMEN	3
II.	ABSTRACT	4
III.	INTRODUCCIÓN	5
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
V.	ANTECEDENTES	8
VI.	MARCO TEÓRICO	10
VII.	JUSTIFICACIÓN	19
VIII.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
IX.	HIPÓTESIS	23
X.	OBJETIVOS	24
XI.	MATERIAL Y MÉTODOS	25
XII.	RESULTADOS	28
XIII.	DISCUSIÓN	41
XIV.	CONCLUSIONES	43
XV.	BIBLIOGRAFÍA	44

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson tiene una prevalencia de 0.6 al 1% de la población general. Las alteraciones cognitivas en sujetos con enfermedad de Parkinson son más prevalentes que personas de similar edad y sexo, que no se encuentran afectados por la enfermedad. Esto conlleva una mayor carga de comorbilidades para el paciente y su cuidador. Está bien establecido que existen alteraciones de la vasorreactividad cerebral en pacientes con demencia vascular y de tipo Alzheimer, sin embargo, aún no se han definido si existen dichas alteraciones en sujetos con enfermedad de Parkinson y alteraciones del desempeño cognitivo.

Objetivo: Determinar la asociación entre las alteraciones de la vasorreactividad cerebral con el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson

Métodos: Se estudiaron a pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática según los criterios definidos por el banco de cerebros del Reino Unido. Se evaluó el desempeño cognitivo según los instrumentos *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) y NEUROPSI (con menor calificación indicando peor desempeño cognitivo). Las características de la vasorreactividad cerebral se evaluaron mediante ultrasonido Doppler transcraneal, en respuesta al reto de inhalación de CO² (con menor valor indicando peor funcionalidad). Se recolectaron además datos clínicos y demográficos relevantes. Se empleó la escala global *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) para evaluar el estado funcional de la enfermedad (con mayor calificación indicando peor desempeño funcional global).

Resultados: Se analizaron 16 pacientes. La edad promedio fue de 72.43 años (rango 59-88 años). Un total de 10 (62.5%) correspondieron al género masculino y 6 (37.5%) al femenino. El promedio de años de estudio escolar formal fue de 9.06 (rango 1-20 años). El promedio de velocidades de flujo de la arteria cerebral media en pacientes normales fue de 32.67 cm/s, con deterioro cognitivo leve de 20.22 cm/s, y con demencia de 13.70 cm/s. Se observó una correlación inversa estadísticamente significativa entre la calificación UPDRS y las escalas MoCA y MMSE. El 100% de los pacientes con calificaciones en los instrumentos MoCA y MMSE <24 puntos tenía alteraciones cognitivas según el instrumento de validación NEUROPSI ($p < 0.05$). La vasorreactividad cerebral fue más baja entre los pacientes que declaraban queja de memoria y los que tenían una escolaridad <6 años ($p < 0.05$). Se observó una tendencia a presentar peor vasorreactividad cerebral en sujetos con UPDRS ≥ 20 puntos, así como MoCA y MMSE <24 puntos.

Conclusiones: El desempeño cognitivo se asocia inversamente con la calificación funcional UPDRS. Los resultados de este estudio demuestran que vale la pena realizar un estudio con mayor tamaño de muestra que intente definir las alteraciones funcionales de la microvasculatura cerebral en sujetos con enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Deterioro cognitivo, demencia, Parkinson, ultrasonido Doppler, vasorreactividad.

Abstract

Introduction: Parkinson's disease has a prevalence of 0.6 to 1% in the general population. The cognitive changes in patients with Parkinson's disease are more prevalent than people of similar age and sex, who are not affected by the disease. This leads to a higher burden of comorbidities for patients and caregivers. It is well established that there are alterations of cerebral vasoreactivity in patients with vascular dementia and Alzheimer's disease; however, it has not been defined whether these alterations exist in patients with Parkinson's disease and impaired cognitive performance.

Objective: To determine the association between alterations of cerebral vasoreactivity with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease.

Methods: We studied patients with idiopathic Parkinson's disease according to the criteria defined by the brain bank of the United Kingdom. Cognitive performance was assessed as the Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and NEUROPSI (with lower rating, indicating worse cognitive performance). The characteristics of cerebral vasoreactivity evaluated by transcranial Doppler ultrasound, in response to CO² inhalation challenge (with a lower value indicating worse function). We also collected relevant demographic and clinical data. We used the global Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) to assess the functional status of the disease (with higher rating indicating worse overall functional performance).

Results: A total of 16 patients were analyzed. The mean age was 72.43 years (range 59-88). A total of 10 (62.5%) patients were males and 6 (37.5%) females. The mean time of formal school study was 9.06 years (range 1-20). The mean velocity flow of the middle cerebral artery in normal patients was 32.67 cm/s, with mild cognitive impairment of 20.22 cm/s and with dementia of 13.70 cm/s. There was a statistically significant inverse correlation between the UPDRS scale and MoCA and MMSE instruments. All patients scoring at MoCA and MMSE instruments <24 points had cognitive impairment according to the validation tool NEUROPSI (p<0.05). The cerebral vasoreactivity was lower among patients who reported memory complaints and those with schooling <6 years (p<0.05). There was a tendency to worse cerebral vasoreactivity in subjects with UPDRS ≥20 points and MoCA and MMSE <24 points.

Conclusions: Cognitive performance is inversely associated with global UPDRS score. The results of this study demonstrate that it is worth making a study with larger sample size trying to define the functional alterations of the cerebral microvasculature in patients with Parkinson's disease.

Key words: Dementia, Doppler ultrasound, mild cognitive impairment, Parkinson, vasoreactivity.

Introducción

La enfermedad de Parkinson tiene una prevalencia de 0.6 al 1% de la población general, de acuerdo a los criterios clínicos establecidos por el estudio del banco de cerebros del Reino Unido (1-7). Todos los pacientes cuentan con estudio de imagen por resonancia magnética donde se descarta etiología vascular o depósito de metales pesados, u otro daño estructural que justifique el parkinsonismo, y a su vez se descartan las formas antes conocidas de Parkinson plus, hoy denominadas Parkinson atípico. La frecuencia de demencia en este padecimiento en general es del 20-30%, pero en estudios de seguimiento a largo plazo se ha encontrado una prevalencia aún mayor hasta en un 80%, esto quiere decir que prácticamente todo paciente con enfermedad de Parkinson idiopático con una larga progresión de la enfermedad (tal vez influenciada por tratamientos nuevos) esta condenado a presentar demencia. Esta frecuencia aumenta en los pacientes con la forma de presentación clínica rígido-acinético, y en aquellos que presentan alucinaciones al progresar dicha patología.

Se han propuesto diversas formas de diagnosticar de manera temprana el deterioro cognitivo (8-12). Sabemos que éste finalmente progresa a demencia en el curso del tiempo, pero existen estrategias de tratamiento que puede modificar o retrasar su progresión a ésta. Al presentar demencia por definición, el paciente tiene mayor morbi-mortalidad, y pobre calidad de vida. Hasta el momento es difícil establecer en qué momento un determinado paciente hará la conversión de deterioro cognitivo leve donde puede realizar actividades de vida cotidiana y solo manifieste olvidos, pero que no interfieran incluso con vida laboral, hasta estar postrado y ser totalmente dependiente del cuidador.

Los exámenes de escrutinio que se pueden realizar en la consulta son MMSE y MoCA, siendo este último más específico para alteraciones subcorticales (memoria de trabajo, praxias) que frecuentemente están afectadas en la enfermedad de Parkinson

Existen diversos estudios de reactividad vascular cerebral en pacientes con demencia tipo Alzheimer y se han encontrado alteraciones en las velocidades de flujo cerebral en respuesta al aumento de concentración de CO₂.

La vasorreactividad cerebral es la respuesta del **lecho arteriolar distal** frente a una mayor o menor demanda de oxígeno provocada por un estímulo, que se pone en marcha para mantener el flujo sanguíneo cerebral constante en un territorio determinado.

Se realiza estudio basal y posteriormente al minuto o dos minutos de exponerse al CO₂, luego de 1-2 min de hipercapnia, las velocidades de flujo aumentan en un 50%, estos valores no se modifican con la edad, tampoco existe diferencia entre géneros. Pero en premenopáusicas son más altos y en postmenopáusicas más bajos, parece correlacionarse con hormonas

Es un estudio piloto, se dará seguimiento en el tiempo, repitiendo exámenes de MMS, MOCA, Neuropsi, y Doppler Transcraneal para determinar cambios de reactividad como

predictores de transformación a demencia o detección de estos cambios en etapas tempranas antes de las manifestaciones clínicas, que permitan normar conductas terapéuticas y retrasar la progresión a demencia.

Planteamiento del Problema

La frecuencia de demencia en la enfermedad de Parkinson es del 20% al momento del diagnóstico, pero puede llegar a afectar a la mayoría de los pacientes durante cualquier momento de su evolución clínica. Es decir, todo paciente con enfermedad de Parkinson idiopático con una larga progresión de la enfermedad está condenado a presentar demencia. Esta elevada frecuencia de trastornos cognitivos no se explica tan solo por la edad avanzada, pues en todo momento el riesgo de alteraciones cognitivas es mayor en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático, en comparación con sus contrapartes sanos iguales en edad y género (12).

La demencia representa un problema clínico no motor asociado a la enfermedad de Parkinson, de muy difícil manejo. El paciente con demencia tiene mayor morbi-mortalidad y una pobre calidad de vida. Así, la identificación temprana de pacientes con Parkinson en riesgo de presentar demencia representa un reto clínico trascendental.

Existen instrumentos clínicos validados como son MMSE y MoCA, sensibles a formas leves de deterioro cognitivo (sobre todo este último) que pueden ser usados para detectar oportunamente a pacientes en riesgo de demencia. Sin embargo, aún estas escalas de desempeño cognitivo podrían tener deficiencias, pues detectan al paciente que de hecho ya cuenta con alteraciones mentales.

El deterioro cognitivo se ha asociado a un trastorno de la microvasculatura cerebral. En estudios recientes en pacientes con demencia vascular y tipo Alzheimer se ha corroborado esta teoría. El USG Doppler transcraneal tiene gran utilidad como herramienta diagnóstica para patología vascular cerebral, con mediciones directas de arterias principales, e indirectas a nivel microvascular utilizando el índice de pulsatilidad y la reactividad vascular cerebral (v.g., "vasorreactividad cerebral"). Se desconoce si los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático presentan alteraciones características de la vasorreactividad cerebral que permita distinguirlos de sujetos sin riesgo de demencia. Hasta donde sabemos, no existe aún un estudio clínico que evalúe la vasorreactividad cerebral en pacientes con enfermedad de Parkinson con o sin alteraciones cognitivas. El propósito del presente estudio es aportar nueva evidencia que intente llenar este hueco en el conocimiento científico.

Antecedentes

Hasta el momento no existen estudios donde se haya analizado vasorreactividad cerebral con USG Doppler transcraneal en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia asociados a enfermedad de Parkinson. Los estudios que existen se han realizado en pacientes con diagnóstico de demencia vascular o tipo Alzheimer, donde es consistente la vasorreactividad cerebral anormal en enfermos comparado con controles sanos de edad similar.

Existen cambios debidos a edad en la microvasculatura cerebral, pero en estudios realizados con pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular comparados con controles, se encuentran con afección en la vasorreactividad cerebral, que es un indicador de la alteración en la circulación de la microvasculatura cerebral en ambas enfermedades. Esta alteración en el flujo vascular nos ayuda a identificar pacientes con demencia (cualquier etiología) que pueden tener beneficio terapéutico. La enfermedad de Alzheimer algunos autores la han calificado como patología con sustrato vascular más que degenerativo. Se ha observado que la alteración hemodinámica cerebral contribuye a la progresión del deterioro cognitivo. En un estudio se analizaron 58 pacientes con demencia vascular, 60 con enfermedad de Alzheimer y 62 controles, encontrando velocidades de flujo alteradas en los dos grupos de demencia (vascular y Alzheimer), comparadas con el grupo control, con una significancia estadística $p < 0.001$. Ya ha sido demostrada la disminución de vasorreactividad cerebral, demostrando la hipótesis de la baja reserva vascular, siendo un factor determinante en el deterioro cognitivo. La reducción de vasorreactividad concomitante con el deterioro cognitivo ha sido demostrada con estudios de PET y SPECT en enfermedad de Alzheimer. El Ultrasonido Doppler transcraneal, método de estudio no invasivo, ofrece la posibilidad de detección de alteraciones en vasorreactividad vascular en una fase temprana cuando inicia el déficit de memoria (21).

En un meta-análisis se analizaron los artículos que reportaron sobre los cambios hemodinámicos en pacientes con demencia vascular y tipo Alzheimer, comparados con controles sanos pareados por edad (que es un factor que modifica el flujo sanguíneo cerebral), encontrando franca disminución en el flujo cerebral en los grupos de demencia (vascular y Alzheimer) comparados con grupo control, concluyendo que la hemodinamia cerebral está significativamente alterada en los pacientes con demencia comparados con grupo control similar en edad. La hipótesis reciente de la demencia atribuye hipoperfusión cerebral crónica, que en presencia de factores de riesgo causa daño metabólico y vascular que conduce a disfunción y muerte celular. En los diferentes estudios analizados, hubo disminución de velocidades de flujo cerebral en los grupos de demencia vascular y Alzheimer, con aumento del índice de pulsatilidad, comparados con el grupo control (22).

Se estima que la conversión de DCL a demencia tipo Alzheimer ocurre de un estado de transición a demencia anual en un 16-41%, en los estudios que se han realizado, la vasorreactividad comparada entre grupos con demencia y DCL prácticamente es igual. En estudios de perfusión se encontró hipoperfusión en corteza frontal, parietal y temporal. La desregulación vascular se cree es el principal mecanismo fisiopatológico en demencia (23).

Existen, no obstante estudios de USG Doppler transcraneal que evalúan la vasorreactividad cerebral de pacientes con enfermedad de Parkinson, en función de trastorno del sistema nervioso autónomo (disautonomía), pero no en función del desempeño cognitivo (24-28).

Marco teórico

La enfermedad de Parkinson (EP) es considerada una condición crónica degenerativa relacionada a la edad, y que fue descrita desde 1817 en –An essay of the shaking palsy- por James Parkinson (1).

Es la 2ª enfermedad neurodegenerativa de mayor frecuencia, con edad de inicio alrededor de los 60 años, y que aumenta incidencia conforme aumenta edad, cuyas manifestaciones cardinales consisten en temblor de reposo, rigidez, bradicinesia, alteraciones de la marcha e inestabilidad postural (1,2), hallazgos adicionales: micrografía, hipomimia facial, disminución del parpadeo, congelamiento, postura en flexión, y otros como sería disfunción autonómica, dolor y alteraciones sensitivas, cambios en el comportamiento, alteraciones del sueño, y *demenia*.

En últimos años se han descrito hallazgos no motores que pueden preceder a manifestaciones motoras hasta por 20 años, pudiendo diagnosticar en etapas más tempranas la enfermedad. Síntomas premotores como hiposmia, estreñimiento, trastornos del sueño.

Epidemiología

Afecta al 0.3% a 1% de la población y el 1-2% son mayores de 60 años (1,2)

Factores de Riesgo

Aproximadamente el 5-10% tienen factor genético, existen identificados 11 genes diferentes (1)

Otros factores asociados a EP vida rural, exposición a pesticidas, herbicidas (1). Son protectores el tabaquismo y consumo de cafeína.

Genética

La evidencia indica déficit de la función mitocondrial, estrés oxidativo y nitroso, el acúmulo de proteínas aberrantes, disfunción del sistema ubiquitina-proteosoma que representa vía molecular principal de eventos patogénicos en las formas de Parkinson familiar o esporádico (2).

PARK1 (gen de la alfa-sinucleína) está en el cromosoma 4q21-q23 patrón de herencia AD (autosómico dominante) (1), que se presenta en Italo-Americanos, (2). La alfa-sinucleína se une a las vesículas de ácido fosfolipídico que inhibe la actividad de la fosfolipasa D, de tal modo que regula el metabolismo lipídico protegiendo de la hidrólisis. Juega un papel importante en regulación de la vesícula sináptica y reciclaje con relevancia en el almacenamiento de la dopamina. La sobreexpresión de alfa-sinucleína es suficiente para causar enfermedad por el déficit mitocondrial (2)

PARK2 (gen de la Parkina) cromosoma 6q23-27 con herencia AD, iniciando antes de los 40 años (Parkinson juvenil) (1). Identificado en japoneses asociado a consanguinidad. Esta

mutación representa el 50% del Parkinson de origen familiar. Parkina suprime el efecto tóxico de la alfa-sinucleína a través de función proteosómica (2)

PARK6 (PINK1) cromosoma 1p35-36 herencia AR (autosómica recesiva) (1). Encontrado en familias Sicilianas, inicio temprano, PINK1 proteína localizada en la mitocondria, la perdida de la actividad afecta la función mitocondrial (2).

PARK8 (LRRK2) cromosoma 12p11 identificado en jóvenes con ascendencia Ashkenazi (más común familiar), etc... (1)

Nuevas mutaciones de genes han sido identificadas en pacientes con Parkinson familiar (1).

Table 1 Loci and genes associated with familial PD or implicated in PD¹

Locus	Chromosome location	Gene	Inheritance pattern	Typical phenotype	Reference
PARK1 & PARK4	4q21–q23	<i>α-synuclein</i>	AD	Earlier onset, features of DLB common	Polymeropolous et al. 1997, Singleton et al. 2003
PARK2	6q25.2–q27	<i>parkin</i>	usually AR	Earlier onset with slow progression	Kitada et al. 1998
PARK3	2p13	unknown	AD, IP	Classic PD, sometimes dementia	Gasser et al. 1998
PARK5	4p14	<i>UCH-L1</i>	unclear	Classic PD	Leroy et al. 1998
PARK6	1p35–p36	<i>PINK1</i>	AR	Earlier onset with slow progression	Valente et al. 2004a
PARK7	1p36	<i>Dj-1</i>	AR	Earlier onset with slow progression	Bonifati et al. 2003
PARK8	12p11.2–q13.1	<i>LRRK2</i> ²	AD	Classic PD	Funayama et al. 2002
PARK10	1p32	unknown	unclear	Classic PD	Hicks et al. 2002
PARK11	2q36–q37	unknown	unclear	Classic PD	Pankratz et al. 2003
NA	5q23.1–q23.3	<i>Synphilin-1</i>	unclear	Classic PD	Marx et al. 2003
NA	2q22–q23	<i>NR4A2</i>	unclear	Classic PD	Le et al. 2003

¹Abbreviations: NA, not assigned; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; IP, incomplete penetrance; DLB, dementia with Lewy bodies.

²See note added in proof.

Referencia 2

Fisiopatología

La enfermedad de Parkinson esta caracterizada por degeneración de neuronas dopaminérgicas de sustancia nigra pars compacta (SNc) (1,2), con inclusiones eosinofílicas proteináceas intracitoplasmáticas conocidas como cuerpos de Lewy (1,2). Patología no dopaminérgica extensa que involucra neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, neuronas de locus ceruleus, neuronas serotoninérgicas en rafé medio, y neuronas de corteza cerebral, cerebro, médula espinal, y sistema nervioso autónomo. Los estudios recientes sugieren patología no dopaminérgica particularmente en el núcleo motor dorsal y regiones olfatorias, que preceden el inicio de patología dopaminérgica en SNc (1).

La vía final común en la patogénesis de la EP en ambas esporádica y familiar, son la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. En los estudios post-mortem se ha encontrado daño oxidativo a lípidos, proteínas y DNA observado en SNc de cerebros con EP esporádica. Estrés

oxidativo compromete integridad de neuronas vulnerables a su degeneración. El aumento del estrés oxidativo no es muy claro pero incluye disfunción mitocondrial, aumento en el metabolismo de dopamina que puede ceder exceso de peróxido de hidrogeno y otras especies reactivas con oxígeno (ROS), aumenta hierro reactivo y las vías de defensa antioxidante dañadas, la mitocondria es expuesta a un medio ambiente muy oxidativo. La fosforilación oxidativa es asociada con la producción de ROS. La mayoría refieren como factor principal la disfunción mitocondrial y en particular defectos del complejo I que contribuye a la degeneración neuronal disminuyendo la síntesis de ATP y el daño es producido por el exceso de producción de ROS (2).

Estudios con pesticidas y otras toxinas ambientales inhiben complejo I que está involucrado en la patogénesis de EP idiopática. La coadministración de paraquat y fungicida maneb (manganeso ethylenepistiocarbamate) causa pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas nigroestriales con agregación de alfa-sinucleína en SNc (2).

Cuadro clínico (síntomas motores y no motores)

El diagnóstico clínico se establece hasta el momento con criterios del banco de cerebros del Reino Unido [(PDSBB) Parkinson's Disease Society Brain Bank] donde se incluyen signos cardinales siendo los más frecuentes la bradicinesia, y/o alguno de los siguientes: rigidez muscular, temblor de reposo con frecuencia de 4-6 Hertz, inestabilidad postural (no causada por alteraciones visual, vestibular, cerebelosa o disfunción propioceptiva), estos criterios ofrecen sensibilidad del 82%, aunque estos signos no distinguen parkinsonismo de otra etiología (4).

Los síntomas no motores frecuentemente son desapercibidos en la práctica clínica, muchos de los cuales aparecen en fase preclínica como depresión en 27.6%, fatiga y alteraciones olfatorias (hiposmia o anosmia en el 90%). Los síntomas no motores pueden preceder a los síntomas motores hasta por varios años. Los más frecuentes son la alteración olfatoria, alteraciones del sueño REM (rapid eye movement) en el 25-50%, constipación 60-80%. La prevalencia de estos síntomas al momento del diagnóstico es del 21%. Existen otros síntomas como alucinaciones 22-38%, dolor 69.9%, disautonomía en 14-80% (28, 29).

Diagnóstico motor y premotor

los estudios de imagen son ocasionalmente de ayuda, PET (positron emission tomography) y SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) proporcionan integridad de sistema dopaminérgico nigroestriatal. Consumo estriatal de ¹⁸F (fluorodopa) los ligandos se unen al transportador de dopamina, se utiliza para estimar el número de terminales dopaminérgicas en las neuronas nigrales (1).

La neuroimagen es utilizada para ver progresión de enfermedad y establecer severidad de enfermedad (1) se pierde el 5-10% de señal por año, de tal modo que se estima inicio de enfermedad o pérdida neuronal alrededor de 5 años antes del inicio de síntomas (1).

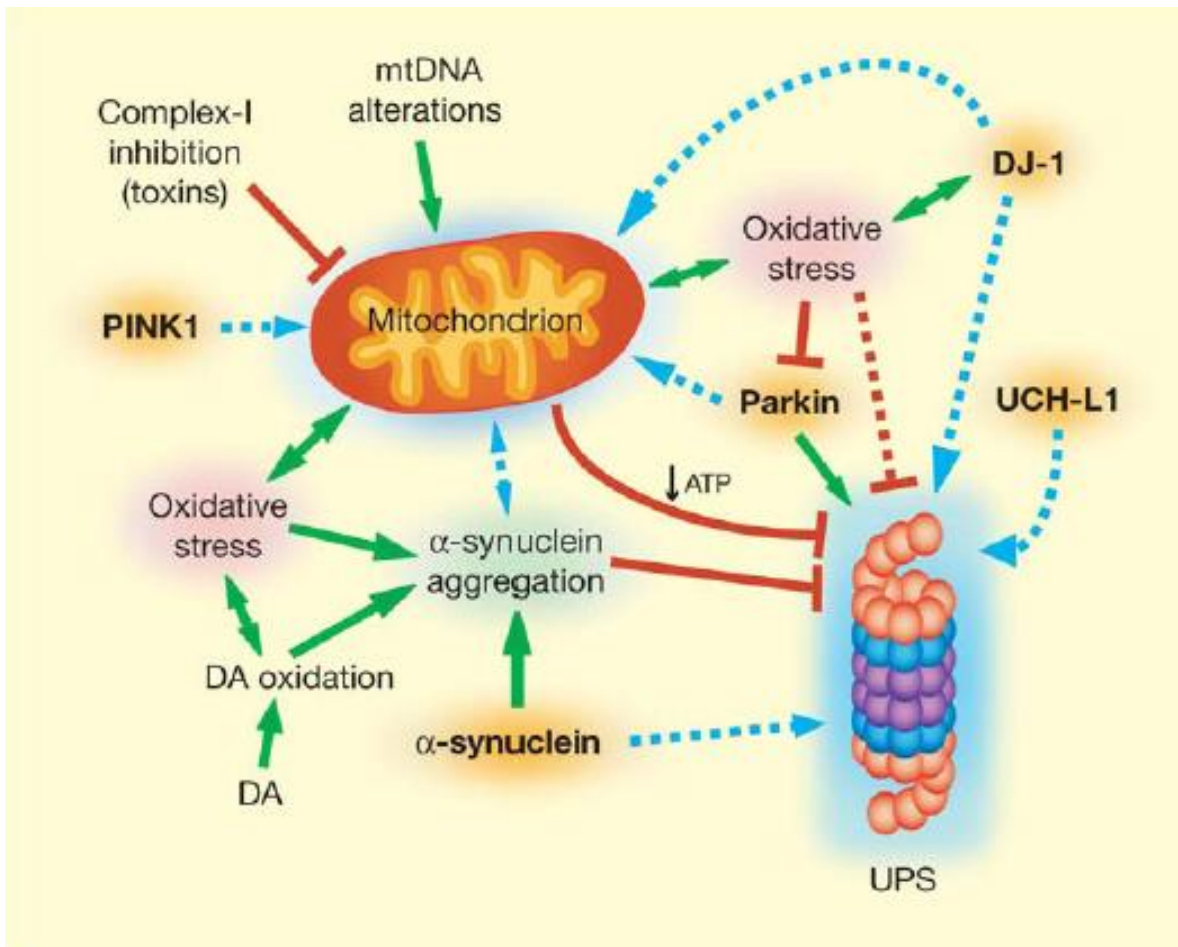
Otros estudios de imagen US transcraneal donde se identifica hiperecogenicidad en SNc que es más prominente en pacientes con enfermedad de Parkinson pero aún tiene baja sensibilidad para establecerlo como estudio diagnóstico, en el 9% de la población normal se encuentra el mismo hallazgo. La imagen por resonancia magnética se utiliza para evaluar pacientes con probable atrofia de sistemas múltiple [MSA (Multiple System Atrophy)], o descartar otras etiologías como depósito de metales pesados en ganglios basales, o atrofia olivopontocerebelosa (1).

El SPECT cardiaco con metaiodobenzilguanidina (MIBG) proporciona una medida de innervación simpática cardiaca, que es útil para diferenciar MSA de enfermedad de Parkinson, es **consistentemente anormal** en pacientes con Parkinson, y normal en pacientes con MSA. La denervación cardiaca es observada desde etapa temprana en Parkinson, sirve para diferenciar parkinsonismo atípico (1, 16).

Pruebas genéticas en los casos familiares, (1).

Diagnóstico preclínico de EP: los estudios patológicos de Braak en autopsias sugieren que acúmulo de alfa-sinucleína en SNc es relativamente tardío en el curso de la enfermedad y que ocurre después de cambios en tallo cerebral y región olfatoria. Los cambios en olfacción, constipación y cambios en RBD [REM (rapid eye movement) behavior disorder] se han identificado como factores de riesgo hasta por 4.5 veces más (1)

Los estadios de Braak en enfermedad de Parkinson, 1 y 2 son en fase preclínica, los 3 y 4 en fase clínica, y 5 y 6 ya presentan deterioro cognitivo (1)



Referencia 2

Biomarcadores en LCR y cognición

El deterioro cognitivo es una complicación no motora de la Enfermedad de Parkinson y el deterioro cognitivo leve puede ocurrir en etapas tempranas de la enfermedad y frecuentemente ya está presente al momento del diagnóstico de la enfermedad, los mecanismos subyacentes son multifactoriales. Los asociados biomarcadores alterados en test son: $A\beta_{42}$, $A\beta_{42}/t$ -tau y BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (3).

Niveles de $A\beta_{42}$ y tau predicen riesgo alto de progresión a deterioro cognitivo en individuos normales. El aumento de $A\beta_{42}$ sin incremento de tau se asocian a deterioro cognitivo en pacientes con Parkinson. El BDNF tiene utilidad en el diagnóstico de Parkinson (3).

Deterioro cognitivo en Enfermedad de Parkinson

Estudio de MMSE puede estar normal en pacientes con deterioro cognitivo, sugiriendo que el deterioro cognitivo leve pasa inadvertido con esta prueba de escrutinio, considerándolo de baja

sensibilidad con prueba de escrutinio. En la mayoría de los pacientes con Parkinson ocurre deterioro cognitivo. El MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) tiene mayor sensibilidad como prueba de escrutinio (5). Del 20 al 83% de los pacientes con Parkinson desarrollará demencia, dependiendo de la edad, severidad del Parkinsonismo, función cognitiva previa (6).

El MMSE con puntuación ≤ 26 (en ocasiones también ≤ 25) tiene sensibilidad de 86% y especificidad de 91% para detección de demencia en individuos con alto nivel de educación, que se debe complementar con pruebas neuropsicológicas (6,7).

Los factores de riesgo para el desarrollo de demencia en estudios de portadores de Parkinson: inestabilidad postural, alteraciones de la marcha, disfunción bulbar, alucinaciones, edad avanzada, género masculino, depresión y pruebas cognitivas basales alteradas (6,7), dosis bajas o ausentes de agonista dopaminérgico (7). Se recomiendan evaluaciones periódicas cada 3 a 6 meses para detección oportuna (6).

El deterioro cognitivo en ausencia de demencia, se define como deterioro cognitivo leve. Las alteraciones pueden estar en funciones ejecutivas, atención, habilidades visuoespaciales y memoria.(5)

El identificar deterioro cognitivo leve en Parkinson es importante ya que nos predice el deterioro cognitivo futuro, eventualmente se puede planear estrategia terapéutica para prevenir o retrasar el desarrollo de demencia (5)

El MoCA es la herramienta de mayor utilidad para escrutinio de deterioro cognitivo leve y demencia en pacientes con Parkinson (que tienen 80-99 % de prevalencia acumulada de demencia como complicación del Parkinson). Tiene sensibilidad del 81% y especificidad del 95% y valor predictivo negativo del 92% para corte de escrutinio $<21/30$ en diagnóstico de demencia. Y para el deterioro cognitivo leve se utiliza corte de escrutinio $<26/30$ con una sensibilidad del 90%, especificidad de 5% y valor predictivo negativo de 95%, se considera equivalente al estudio SCOPA-COG y superior al MMSE. Las 3 pruebas de escrutinio ofrecen buena a excelente sensibilidad y valor predictivo negativo. MoCA es excelente estudio de escrutinio en demencia y deterioro cognitivo leve en pacientes con Parkinson (8).

US-Doppler TRANSCRANEAL

Introducido desde 1982 por Rune Aaslid (10,11) para diagnóstico de vasospasmo en hemorragias subaracnoideas, actualmente tiene un amplia gama de aplicaciones (patología isquémica, traumática, hemorrágica, muerte cerebral, monitoreo intraquirúrgico, microémbolos, autorregulación cerebral) (10). Considerado el estetoscopio del cerebro (11). Estudio no invasivo, que nos ofrece información de condición estructural y hemodinámica de la circulación cerebral (10), en tiempo real (11).

El transductor es de baja frecuencia 2Mhz, utiliza un rango de profundidad de 25-100mm, direccionalmente sensible. Se obtienen medidas directas, velocidad pico sistólica, velocidad pico

diastólica, velocidad media, índice de pulsatilidad de Gosling, índice de resistencia de Pourcelot. La velocidad media es la menos dependiente de factores sistémicos (FC o resistencias periféricas) tiene mayor correlación con la perfusión y una menor variabilidad interindividual en población normal (10).

Las ventanas acústicas que se pueden utilizar son: orbitaria, temporal y del foramen magnum. La señal de arteria oftálmica está a una profundidad de 40-50mm, con flujo hacia el transductor y con velocidades diastólicas bajas. El sifón carotídeo se obtiene por esta misma ventana a una profundidad de 55-70mm (10).

La ventana temporal, en la porción escamosa del hueso temporal, situada por encima del arco cigomático y entre el reborde orbitario y el pabellón auditivo, el 5-30% tienen mala ventana ósea, dependiendo de edad, raza y sexo, riesgo de fracaso en postmenopáusicas, ancianos, raza oriental y negra (10).

La arteria cerebral media (ACM) se encuentra por ventana transtemporal a una profundidad de 35-50mm [45-65mm (11)] con flujo hacia el transductor, si produce espectro bidireccional es por la cercanía con la bifurcación de la arteria carótida interna (ACI) (10).

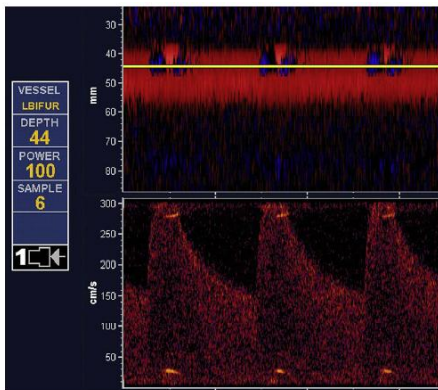


Fig. 2. MCA stenosis: increased velocity and "musical murmur" indicate severe stenosis at the depth of 45 mm in the left MCA.

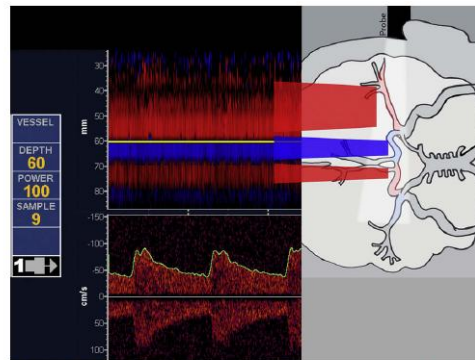
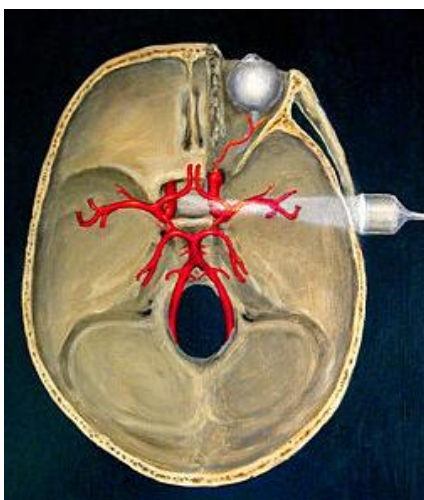


Fig. 1. Normal TCD signals: MCA (red: 40-60 mm), anterior cerebral artery (ACA) (blue: 60-70 mm), and contralateral ACA (red: 70-80 mm). (Schematic drawing courtesy of Debra Liles Canter, Houston, TX).

Referencia 10



Ventana transtemporal

Los índices de pulsatilidad normal varían entre 0.7 en jóvenes y 0.9 en ancianos (10). El aumento del índice traduce aumento de las resistencias periféricas por aumento de la PIC o hipocapnia, insuficiencia aórtica o bradicardia. Si existe descenso del IP puede ser por malformación arterio venosa (MAV), disminución de resistencias periféricas o alto grado de estenosis y bajo flujo o normal (12).

La velocidad media normal de ACM varía de acuerdo a la edad, en menores de 30 años 70 ± 16 cm/seg, 50-59 años 41 ± 10 , en 60-70 años 41 ± 7 . (10). Global 46-86mmHg (12).

La vasorreactividad cerebral es la respuesta del lecho arteriolar distal frente a una mayor o menor demanda de oxígeno provocada por un estímulo, y se pone en marcha para mantener flujo sanguíneo cerebral en un territorio determinado. El monitoreo se realiza tomando estudios basales y posteriormente cambios generados por un estímulo. Normalmente en la hipercapnia luego de 1 a 2 minutos se aumentan las velocidades de flujo en un 50%. Estos valores tienden a modificarse con la edad (10). Las variaciones hasta 35% se consideran leve disminución, 25-35% moderada, y menores de 25% severa. La falta de respuesta indica una reserva agotada. La autorregulación ocurre a presiones no menores de 50 y no mayores de 150mmHg, menores a 50 causan isquemia y mayores a 150 causan mayor vasodilatación aumento del flujo sanguíneo cerebral y edema vasogénico. Estos cambios ocurren en 2-3 segundos tras el cambio de presión de perfusión cerebral (10).

La reactividad cerebrovascular al CO^2 se estima como los cambios en la velocidad de ACM, por vasodilatación con elevación de $paCO^2$, rango fisiológico 30-50mmHg, hay una relación lineal entre el flujo sanguíneo cerebral y niveles de $paCO^2$ con un cambio del 3% por cada mmHg de cambio en $paCO^2$. La reactividad se altera por diversas situaciones entre ellas el TCE (10)

La isquemia en el TCE dependerá de su severidad y esta a su vez es predictor de mortalidad cuando se presenta. Velocidades de flujo menores a 28cm/seg en arteria silviana predice mortalidad del 80% (10)

Las formulas (11,12):

$$Vm=(Vs-Vd)/3 + Vd$$

$$IP=(Vs-Vd)/Vm$$

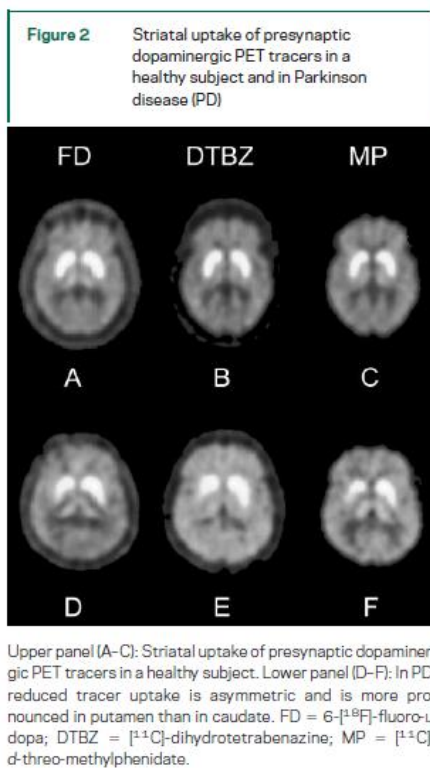
El índice de pulsatilidad es una medición indirecta de las resistencias periféricas, en vasos normales se obtiene rango de 0.6-1.2 (11).

Existen varios métodos para evaluar la vasorreactividad vascular cerebral, entre ellos la administración de clonidina, inhalación con CO^2 , prueba de la apnea. En estudios transquirúrgicos se observó que el empleo de la clonidina disminuye la Vm y atenúa la vasorreactividad con CO^2 , utilizado como antihipertensivo (agonista alfa-2) este fármaco produce vasoconstricción disminuye el flujo cerebral y la vasorreactividad con co_2 (13). La vasorreactividad es expresada en porcentaje de cambio de la Vm basal (13).

probablemente refleja regulación a la alta compensatoria de actividad AADC (16). DAT tiene cinética favorable y buena reproducibilidad (16).

Para establecer la función de dopamina postsináptica en receptores D_1 y D_2 se utilizan radiotrazadores y se observa aumento de la unión con mayor afección en Putamen en Parkinson temprano. En Parkinson avanzado se normaliza la unión en el Putamen y disminución de la unión en el caudado (16).

Los estudios con imagen funcional examinan los cambios en flujo sanguíneo cerebral regional, metabolismo, y viabilidad de receptores. Pueden usarse para determinar cambios en señal BOLD durante diferentes tareas o condiciones cognitivas. Mejoría en activación de área motora suplementaria puede ser demostrada cuando revierte la bradicinesia con apomorfina (16). La muerte de células nigrales antecede a las manifestaciones de Parkinson durante muchos años. El estudio de la fase preclínica DAT-SPECT se puede emplear en la detección preclínica de enfermedad de Parkinson en familiares de primer grado que presenten hiposmia. La imagen con radiotrazador muestra pérdida asimétrica de captación y afecta preferencialmente putamen posterior en etapa temprana (16).



Referencia 16

La teoría de inflamación en Parkinson es investigada usando PET con ligandos periféricos de benzodiazepinas [11 C](R) –PK11195 como marcador de actividad de microglía (16).

Compensación neurobiológica en etapa temprana de la enfermedad. Los síntomas de Parkinson aparecen hasta que existe una pérdida del 80% del contenido de dopamina estriatal y del 50% de las neuronas dopaminérgicas (16). Recaptura FD esta en el segmento interno del globo pálido en etapa temprana de enfermedad. Probablemente muestra alteración compensatoria (16). Las complicaciones no motoras en especial cognitivas sin demencia el PET muestra disminución del metabolismo de glucosa en áreas de asociación frontal y parietal e incremento relativo en núcleo dentado y vermis cerebeloso, que no son influenciados con terapia dopaminérgica. Las alucinaciones visuales son asociadas a hipermetabolismo en área frontal e hipometabolismo en área cortical posterior. La disautonomía esta asociada a hipometabolismo parieto-occipital similar al observado en DLB (demencia por cuerpos Lewy). Este patrón de hipometabolismo posterior separa enfermedad de Parkinson/demencia por cuerpos de Lewy de la enfermedad de Alzheimer (16).

Justificación

No existe estudio alguno en la literatura internacional que evalúe la vasorreactividad cerebral en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático, en función de su desempeño cognitivo. De demostrarse una “firma” funcional vascular característica, potencialmente se podrían identificar sujetos con enfermedad de Parkinson en riesgo de demencia, incluso antes de que presenten alteraciones cognitivas en los instrumentos clínicos de tamizaje estándar: MMSE y MoCA.

Dado que la demencia es un problema clínico no-motor de gran impacto al paciente y su cuidador, es deseable y necesario estudiar los determinantes, factores pronósticos y características que definen a los sujetos en riesgo de alteraciones cognitivas significativas.

Este estudio, y posteriores con diseños específicos, tienen el potencial de aclarar el papel de una prueba clínica útil en la identificación de pacientes con enfermedad de Parkinson en riesgo de demencia.

Pregunta de investigación

¿Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan alteraciones de la vasorreactividad de la microvasculatura cerebral, estimadas por USG Doppler transcraneal, en función de su desempeño cognitivo según los instrumentos MMSE y MoCA?

Hipótesis

Los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática presentan alteraciones de la vasorreactividad cerebral, en función de su desempeño cognitivo en los instrumentos MMSE y MoCA. De esta manera, los pacientes con peor desempeño cognitivo presentarán una vasorreactividad cerebral reducida.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la asociación entre las alteraciones de la vasorreactividad cerebral con el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Objetivos específicos

- 1) Evaluar el desempeño de las baterías de estudios como MoCA y MMSE, en la detección de deterioro cognitivo leve o demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático.
- 2) Examinar la relación entre las calificaciones de las escalas MoCA y MMSE con la reactividad vascular cerebral.
- 3) Evaluar si existe asociación entre la evaluación funcional de la enfermedad de Parkinson, mediante la escala UPDRS, con el desempeño cognitivo y con la vasorreactividad cerebral.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Este es un estudio descriptivo, transversal y analítico. Se reclutaron pacientes de la consulta externa del Departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con el diagnóstico de enfermedad de enfermedad de Parkinson idiopática, durante el periodo de Marzo de 2011 a Septiembre de 2012. Los pacientes completaron examen Neuropsicológico con los instrumentos NEUROPSI, MMSE (i.e., Folstein), MoCA, y posteriormente se realizó estudio de vasorreactividad cerebral vascular con prueba de CO² inhalado. Se requirió el Consentimiento bajo Información para todos los casos que fueron incluidos. Se realizó historia clínica, examen clínico neurológico y estudio de imagen para descartar otras patologías. Todos los pacientes cumplieron criterios para Parkinson basados en la sociedad de banco de cerebros del Reino Unido (UKPDSBB). A todos se les interrogó sobre quejas de memoria tanto a pacientes como a sus cuidadores.

Ética y normatividad

Se estimaron alteraciones en memoria, funciones ejecutivas, atención, concentración, a través de pruebas de escrutinio con el MMSE y MoCA, posteriormente con valoración neuropsicológica con el estudio de NEUROPSI.

Estrategia general

Se estimaron alteraciones en memoria, funciones ejecutivas, atención, concentración, a través de pruebas de escrutinio con el MMSE y MoCA, posteriormente con valoración neuropsicológica con el estudio de NEUROPSI.

Criterios de reclutamiento

Se estimaron alteraciones en memoria, funciones ejecutivas, atención, concentración, a través de pruebas de escrutinio con el MMSE y MoCA, posteriormente con valoración neuropsicológica con el estudio de NEUROPSI.

Criterios de inclusión

- Diagnostico clínico de EP por criterios de UKPDSBB, activos, consulta externa
- Participaron para el proyecto con 2-4 citas para los estudios que se realizaron

Criterios de exclusión

- Enfermedad pulmoar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiaca severa, arritmia cardiaca

- Los que no completaron estudios
- Parkinson atípico (que en todos se descartó por tiempo de evolución, la respuesta a tratamiento, y estudio de imagen con IRM)

Definiciones operacionales

Se estableció el diagnóstico de demencia de acuerdo a criterios de DSM-IV, y con la evaluación neuropsicológica con prueba de NEUROPSI.

La prueba de vasorreactividad se realizó con ultrasonido Doppler transcraneal, con transductor de 2MHz con ventana transtemporal insonando ACM, tomando medición de flujo vascular basal y posteriormente al minuto de inhalación de gas mezclado con CO² al 8% y O² 92%. La vasorreactividad se calculó en porcentaje tomando en cuenta la velocidad basal como el 100%. Cambios ≤20% se consideran anormales, y mayores del 20% son normales (14)

La medición de la reserva cerebrovascular ayuda a identificar pacientes con presión de perfusión disminuida. El aumento del flujo cerebral vascular refleja espontáneamente el tono arteriolar. Las ventajas que ofrece la prueba con acetazolamida es que es independiente de la cooperación del paciente (18). La insonación de la ACM es a una profundidad de 50-55mm en ventana transtemporal (18). La fórmula empleada para el cálculo de la vasorreactividad cerebral, se considera el 100% la basal o en reposo, y la medición port-CO₂ se calcula el incremento en porcentaje (18):

$$(V2-V1)/V1 \times 100$$

Dónde:

V2= velocidad media post CO₂

V1= velocidad media basal

La prueba comparada de inhalación de CO² durante un minuto con la administración de acetazolamida son equivalentes en cuanto a sensibilidad (18).

La prueba con acetazolamida se administra en infusión 1mg, los cambios de vasorreactividad se esperan a los 15 ± 5 minutos después de su administración. Los efectos adversos más frecuentes reportados: adormecimiento facial, sensación extraña en lengua, sensación de mareo aumento de diuresis, y cefalea severa el menos frecuente (18).

En comparación de estos estudios, la prueba con acetazolamida es ligeramente superior que la de inhalación con CO₂ pero la diferencia no es significativa (18).

Análisis estadístico

Los datos demográficos se presentan como frecuencias relativas simples. La prueba chi-cuadrada de Pearson (o la prueba exacta de Fisher, cuando correspondiera) fue usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables en tres o más grupos. La prueba t de Student fue usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos grupos. La correlación rho de Spearman fue usada en la prueba de asociación continua entre dos variables cuantitativas. Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v20.0 fue usado en todos los cálculos de este informe.

Resultados

Se analizaron 16 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático, según los criterios del banco de cerebros del Reino Unido. La edad promedio fue de 72.43 años (rango 59-88 años). Un total de 10 (62.5%) correspondieron al género masculino y 6 (37.5%) al género femenino. El promedio de años de estudio escolar formal fue de 9.06 (rango 1-20 años) (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes, de acuerdo a la alteración de la vasorreactividad.

Característica	Vasorreactividad cerebral		Valor de p
	Normal (n=9)	Disminuida (n=7)	
Género masculino, n (%)	4 (44.4)	6 (85.7)	NS
Edad, mediana (rango)	73 (59-82)	74 (66-88)	NS
Escolaridad >6 años, n (%)	7 (77.8)	1 (14.3)	0.04
Meses desde el diagnóstico, mediana (rango)	84 (12-156)	48 (12-144)	NS
Queja de memoria, n (%)	3 (33.3)	7 (100)	0.01
Deterioro cognitivo leve, n (%) *	3 (33.3)	5 (71.4)	NS
Demencia, n (%) *	1 (11.1)	2 (28.6)	NS
IMC >27, n (%)	3 (33.3)	4 (57.1)	NS
UPDRS, mediana (rango)	17 (14-87)	24 (14-64)	NS
Hoehn y Yahr, mediana (rango)	2.0 (1.0-4.0)	2.0 (2.0-3.0)	NS
MoCA <24 puntos, n (%)	3 (33.3)	3 (42.9)	NS
MMSE <24 puntos, n (%)	2 (22.2)	2 (28.6)	NS
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	5 (55.6)	1 (14.3)	NS
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	4 (44.4)	2 (28.6)	NS
Tabaquismo, n (%)	3 (33.3)	2 (28.6)	NS

IMC = Índice de masa corporal; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; MMSE = Mini-mental state examination.

* Determinados de acuerdo a evaluaciones neuropsicológicas completas, que incluyeron al instrumento NEUROPSI.

Un total de 8 pacientes (50%) tuvo una escolaridad >6 años, y de estos pacientes el 77.8% tuvieron vasorreactividad cerebral normal. Refirieron quejas de memoria 10 pacientes en total (62.5%), y de los que presentaron vasorreactividad cerebral anormal el 100% tuvieron queja de memoria. De entre los pacientes con vasorreactividad cerebral normal solo refirieron quejas de memoria el 33.3%.

El tiempo promedio de aparición de síntomas motores y el diagnóstico de enfermedad de Parkinson (posible retraso en el diagnóstico) fue de 19.81 meses (rango 0-84 meses). El tiempo de evolución clínica promedio desde el diagnóstico hasta la inclusión en el presente estudio fue de 72.18 meses (rango 12-156 meses). El promedio de UPDRS en pacientes con vasorreactividad cerebral normal fue de 17 (rango 14-87). Y en pacientes con vasorreactividad anormal el promedio del UPDRS fue de 24 (rango 14-64 meses). El promedio general de la calificación en la escala de Hoehn y Yahr fue de 2.31 (rango 1-4 puntos), en grupos de vasorreactividad cerebral normal y anormal fue de 2 en promedio, sin diferencias.

El porcentaje de pacientes con MMSE normal, tomando en cuenta puntuación de 24 o menor, fue del 37.5% (6/16). De estos 6 pacientes con MMSE anormal, 2 tuvieron demencia y 4 DCL (Tablas 2 y 3).

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES Y RESULTADOS													
PACIENTE	EDAD	SEXO	EVOLUCIÓN MESES	UPDRS	HY	COMORBILIDAD	MOCA	MMS	ESCOLARIDAD (AÑOS)	VALORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	DETERIORO	VRV %	
1	63	M	36	4	1	DM, HTA, discopatía lumbar	28	29	12	Normal	Normal	30.76	
2	74	M	120	32	2.5	HTA, DM2, VHC	25	28	1	Normal	Normal	33.33	
3	73	M	96	14	3	Ninguna	29	30	20	Normal	Normal	34.29	
4	74	M	12	24	2	Prótesis válvula mitral	14	17	1	Demencia	Mixto	17.87	
5	88	M	96	14	2	HTA, Hx, CA papilar de tiroides	24	28	6	DCL	Subcortical	15	
6	82	F	96	18	1	HTA, DM2, DLP, Hipotiroidismo	23	23	16	DCL	Subcortical	25.01	
7	59	F	84	17	2	VHC	26	28	12	DCL	Subcortical	33.33	
8	66	M	24	24	3	Psoriasis	28	28	6	DCL	Subcortical	6.66	
9	73	M	132	64	3	DM-2, Churg-Strauss	25	24	6	Demencia	Subcortical	3.23	
10	69	F	144	23	3	EAP, TDM	22	27	6	DCL	Subcortical	12.52	
11	81	F	156	87	4	Osteoporosis	5	7	12	Demencia	Mixto	20.00	
12	75	M	48	29	2	HPB	29	30	17	DCL	Subcortical	10.54	
13	74	M	36	18	2	HTA, Hipotiroidismo	19	22	1	DCL	Subcortical	10.34	
14	71	M	48	16	1.5	EAP, discopatía lumbar	27	29	15	DCL	Subcortical	48.39	
15	75	F	12	26	3	Hipotiroidismo, E Sjogren, DM, Hx melanoma maligno	25	27	9	Normal	Normal	38.08	
16	62	F	15	7	2	DM, HTA	22	24	5	Normal	Normal	26.93	

Tabla 2. Características de los pacientes, de acuerdo a la alteración en el instrumento MoCA.

Característica	MoCA		Valor de p
	≥24 puntos (n=10)	<24 puntos (n=6)	
Género masculino, n (%)	8 (80)	2 (33.3)	NS
Edad, mediana (rango)	73 (59-88)	74 (62-82)	NS
Escolaridad >6 años, n (%)	6 (60)	2 (33.3)	NS
Meses desde el diagnóstico, mediana (rango)	66 (12-132)	66 (12-156)	NS
Queja de memoria, n (%)	6 (60)	4 (66.7)	NS
Deterioro cognitivo leve, n (%) *	5 (50)	3 (50)	NS
Demencia, n (%) *	1 (10)	2 (33.3)	NS
IMC >27, n (%)	4 (40)	3 (50)	NS
UPDRS, mediana (rango)	20.5 (4-64)	20.5 (7-87)	NS
Hoehn y Yahr , mediana (rango)	2.0 (1.0-3.0)	2 (1.0-4.0)	NS
Vasorreactividad cerebral, mediana (rango)	32.0% (3.2-48.4%)	18.9% (3.2-48.4%)	NS
MMSE <24 puntos, n (%)	0	4 (66.7)	0.008
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	5 (50)	1 (16.7)	NS
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	5 (50)	1 (16.7)	NS
Tabaquismo, n (%)	5 (50)	0	NS

IMC = Índice de masa corporal; UPDRS = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*; MMSE = *Mini-mental state examination*.

* Determinados de acuerdo a evaluaciones neuropsicológicas completas, que incluyeron al instrumento NEUROPSI.

Tabla 3. Características de los pacientes, de acuerdo a la alteración en el instrumento MMSE.

Característica	MMSE		Valor de p
	<24 puntos (n=12)	≥24 puntos (n=4)	
Género masculino, n (%)	4 (33.3)	2 (50)	NS
Edad, mediana (rango)	72 (59-88)	77.5 (74-82)	NS
Escolaridad >6 años, n (%)	6 (50)	2 (50)	NS
Meses desde el diagnóstico, mediana (rango)	66 (12-144)	66 (12-156)	NS
Queja de memoria, n (%)	7 (58.3)	3 (75)	NS
Deterioro cognitivo leve, n (%) *	6 (50)	2 (50)	NS
Demencia, n (%) *	1 (8.3)	2 (50)	NS
IMC >27, n (%)	6 (50)	1 (25)	NS
UPDRS, mediana (rango)	20 (4-64)	21 (18-87)	NS
Hoehn y Yahr , mediana (rango)	2.0 (1.0-3.0)	2 (1.0-4.0)	NS
MoCA <24 puntos, n (%)	2 (16.7)	4 (100)	0.008
Vasorreactividad cerebral, mediana (rango)	28.8% (3.2-48.4%)	18.9% (10.3-25.0%)	NS
Diabetes mellitus tipo 2, n (%)	6 (50)	0	NS
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	6 (50)	0	NS
Tabaquismo, n (%)	5 (41.7)	0	NS

IMC = Índice de masa corporal; UPDRS = *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*; MoCA = *Montreal Cognitive Assessment*; MMSE = *Mini-mental state examination*.

* Determinados de acuerdo a evaluaciones neuropsicológicas completas, que incluyeron al instrumento NEUROPSI.

El promedio de velocidades de flujo de la vasculatura cerebral total de VRV (n=16) fue de 22.89 cm/s. El promedio de velocidades de flujo de la ACM en pacientes normales fue de 32.67 cm/s, con deterioro cognitivo leve de 20.22 cm/s, y con demencia de 13.70 cm/s.

Muy interesantemente, se observó una correlación inversa estadísticamente significativa entre la calificación funcional de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) y las escalas MoCA (Figura 1) y MMSE (Figura 2).

Figura 1. Correlación entre la calificación del instrumento de evaluación cognitiva MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) y el puntaje de la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*).

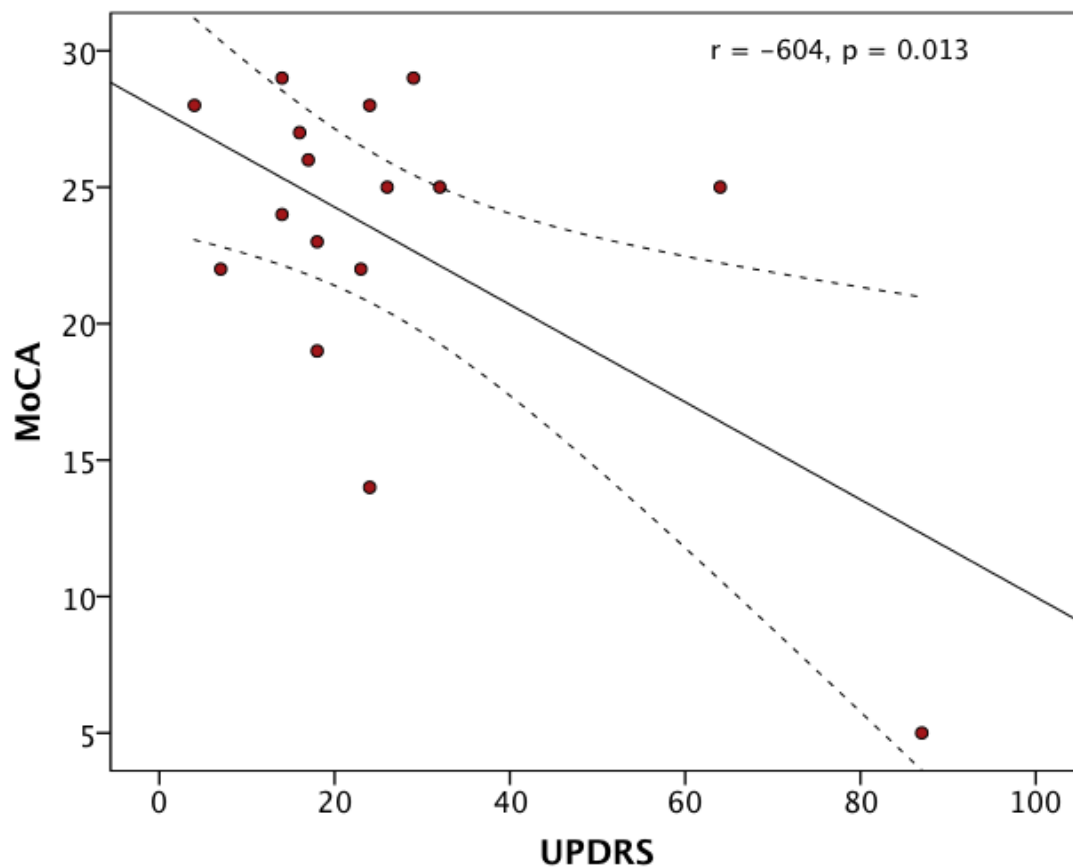
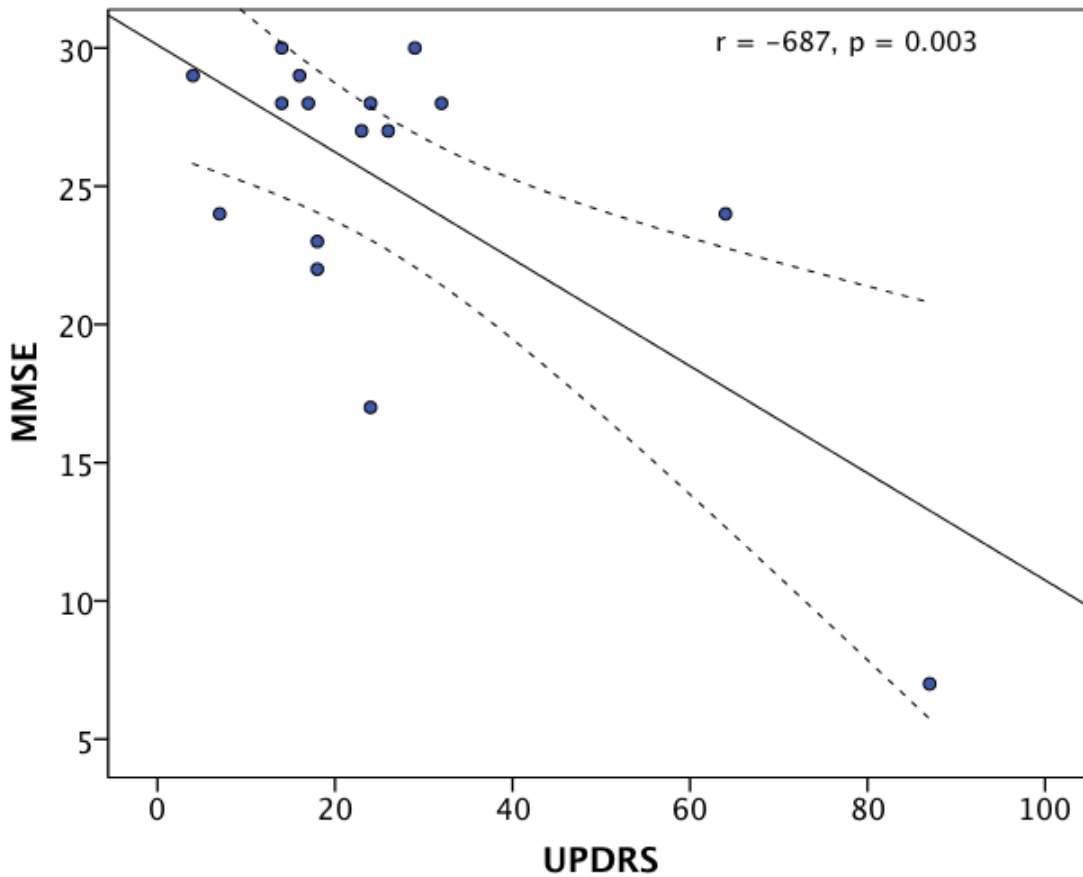
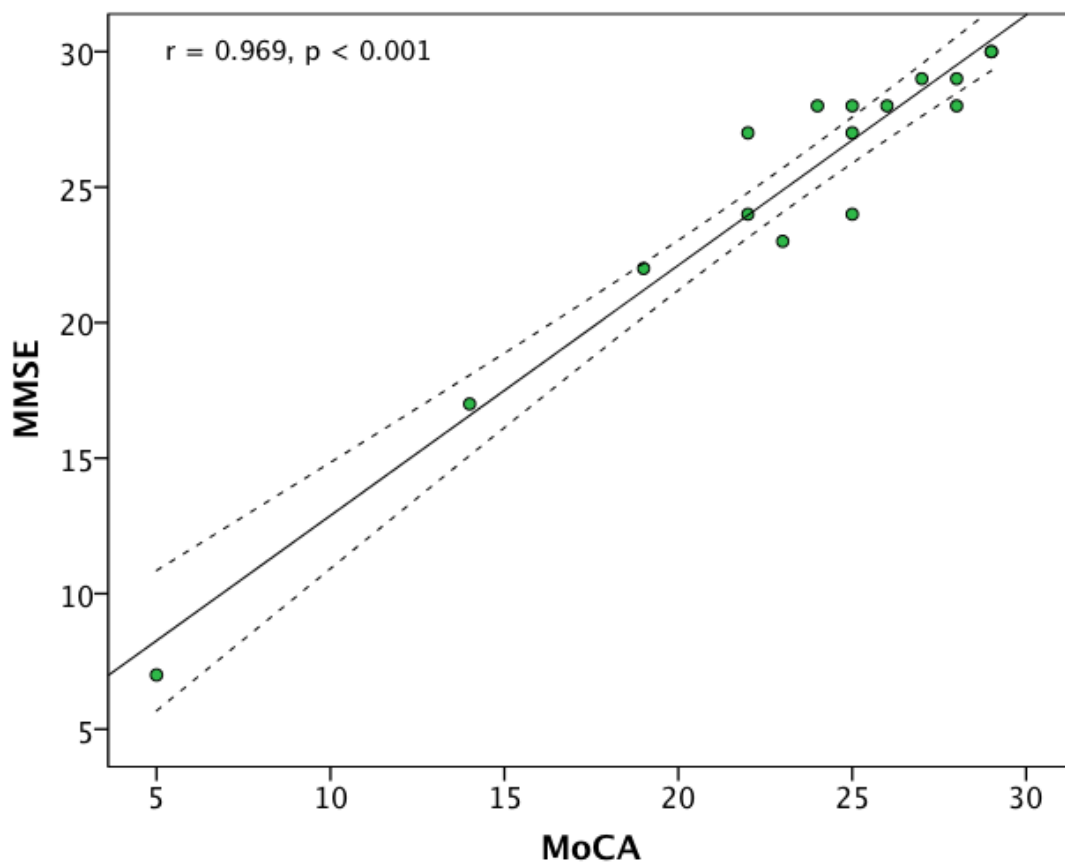


Figura 2. Correlación entre la calificación del instrumento de evaluación cognitiva MMSE (*Mini-mental State Examination*) y el puntaje de la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*).



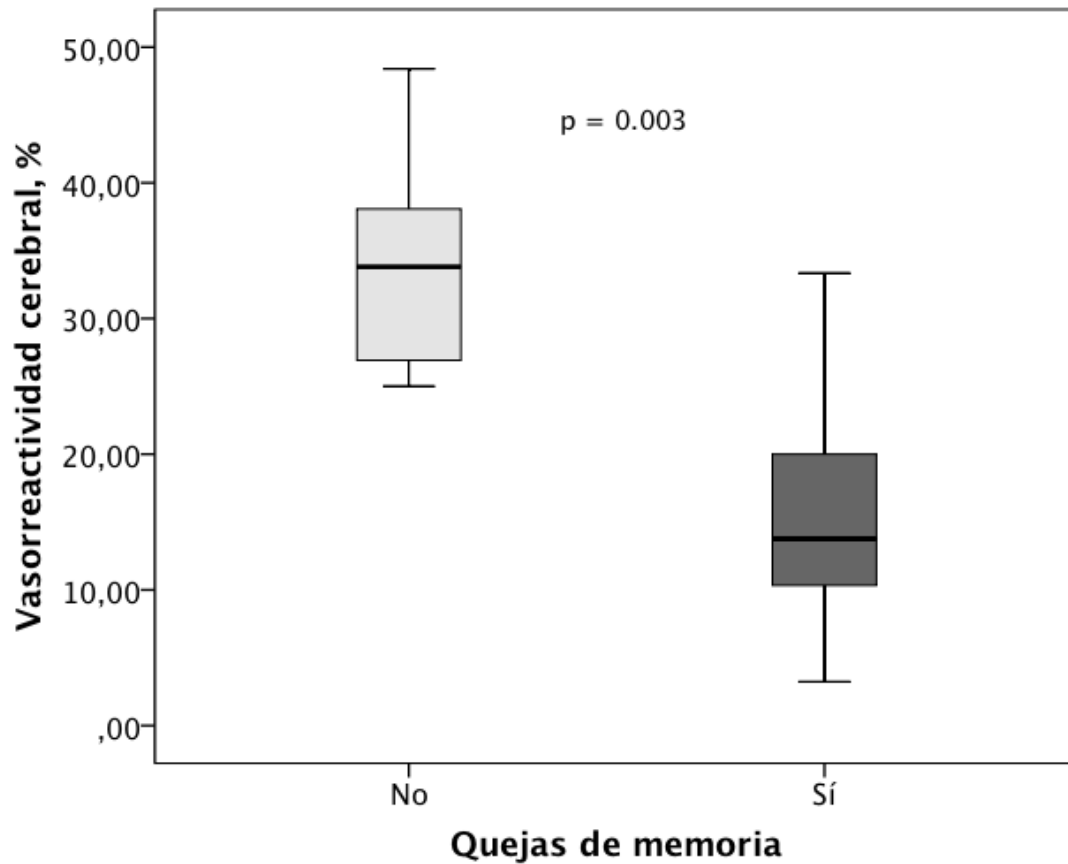
Como era de esperarse, se observó una correlación positiva muy alta entre los instrumentos MoCA y MMSE (Figura 3). El 100% de los pacientes con calificaciones en los instrumentos MoCA y MMSE <24 puntos tenía alteraciones cognitivas según el instrumento de validación NEUROPSI. Esto es, fue adecuado el desempeño de los instrumentos MoCA y MMSE en comparación con la evaluación neuropsicológica formal.

Figura 3. Correlación entre la calificación del instrumento de evaluación cognitiva MMSE (*Mini-mental State Examination*) y el instrumento MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*).



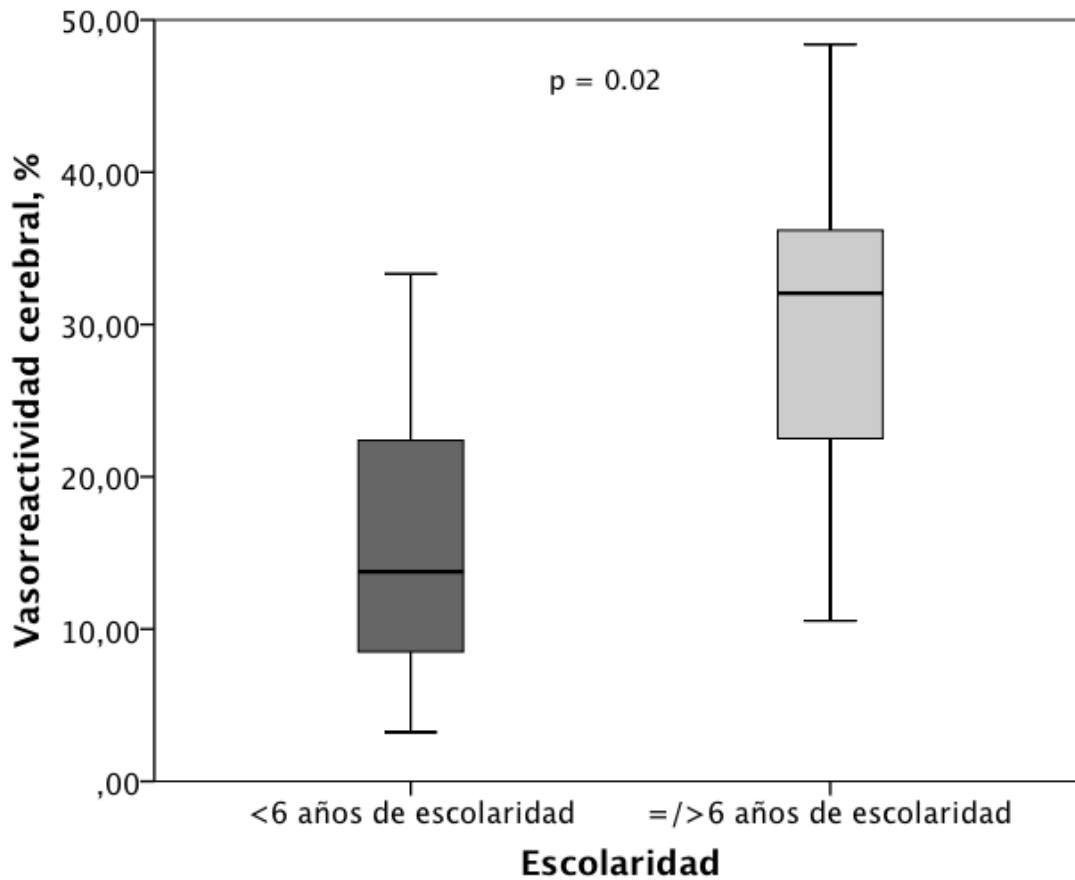
La vasorreactividad cerebral fue más baja entre los pacientes que declaraban queja de memoria, en comparación con sus contrapartes sin esta queja clínica (Figura 4).

Figura 4. Vasorreactividad según la presencia de quejas de memoria.



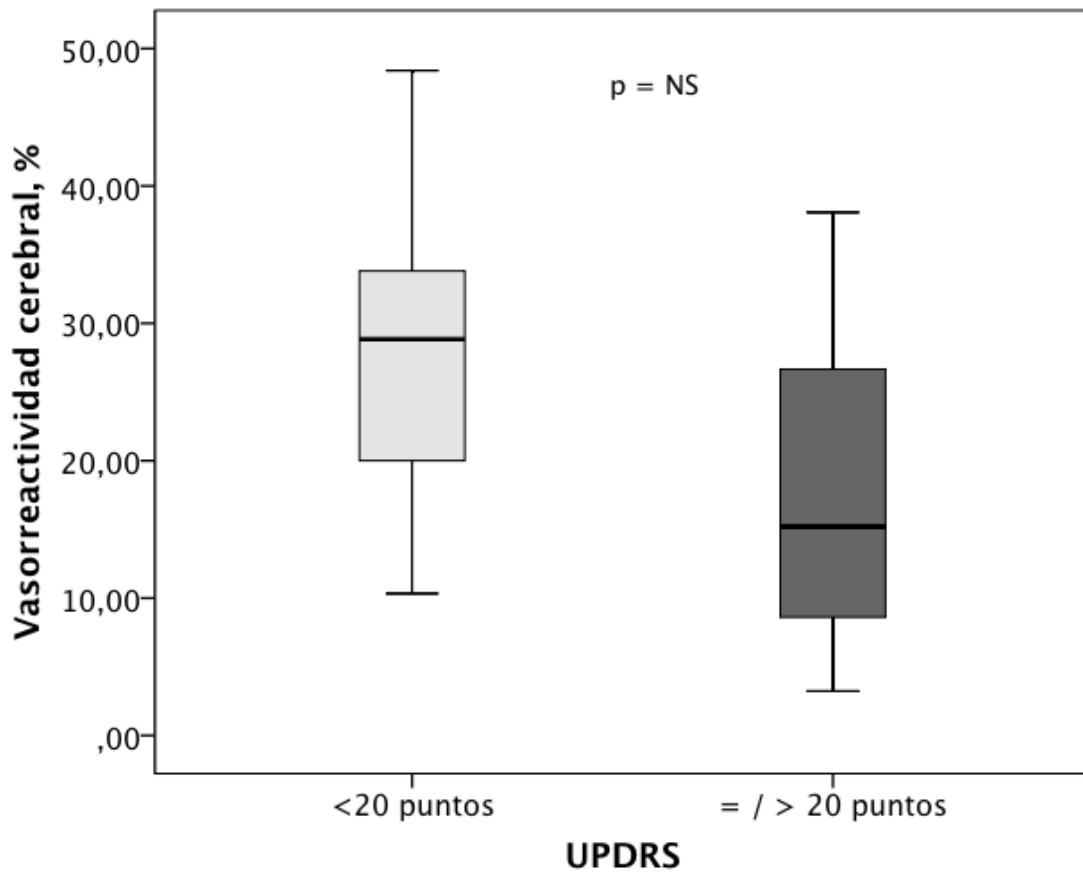
De manera correspondiente con lo esperado, la vasorreactividad cerebral fue menor entre sujetos con escolaridad menor a 6 años, en comparación con pacientes con una mayor instrucción (Figura 5).

Figura 5. Vasorreactividad según el grado de escolaridad.



Se observó una tendencia, aunque no significativa, a una menor vasorreactividad cerebral en sujetos con una calificación funcional global de la enfermedad de Parkinson ≥ 20 puntos, en comparación con los pacientes con un mejor estado clínico funcional (Figura 6).

Figura 6. Vasorreactividad según la calificación de la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*).



De forma un tanto correspondiente, se observó una tendencia no significativa a presentar valores de vasorreactividad cerebral más bajos en pacientes con calificaciones bajas (sospechosas de deterioro cognitivo significativo) en los instrumentos MoCA (Figura 7) y MMSE (Figura 8).

Figura 7. Vasorreactividad según la calificación del instrumento MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*).

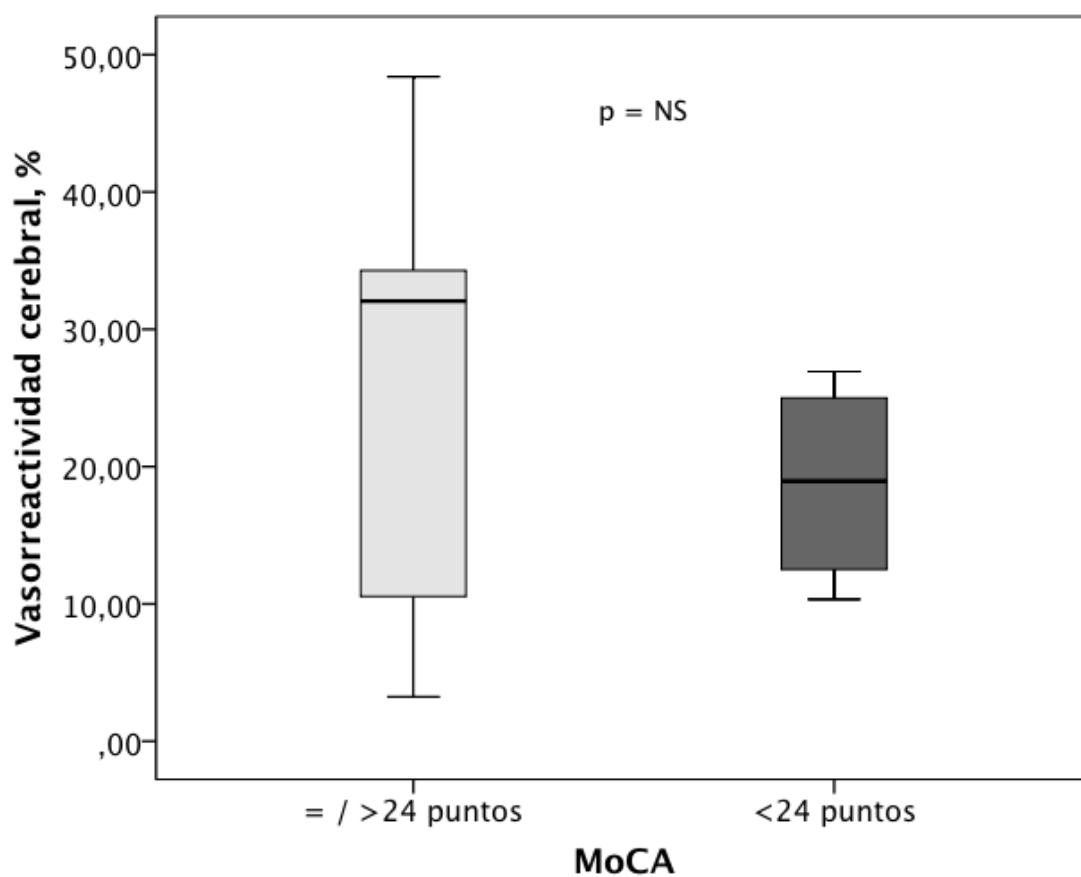
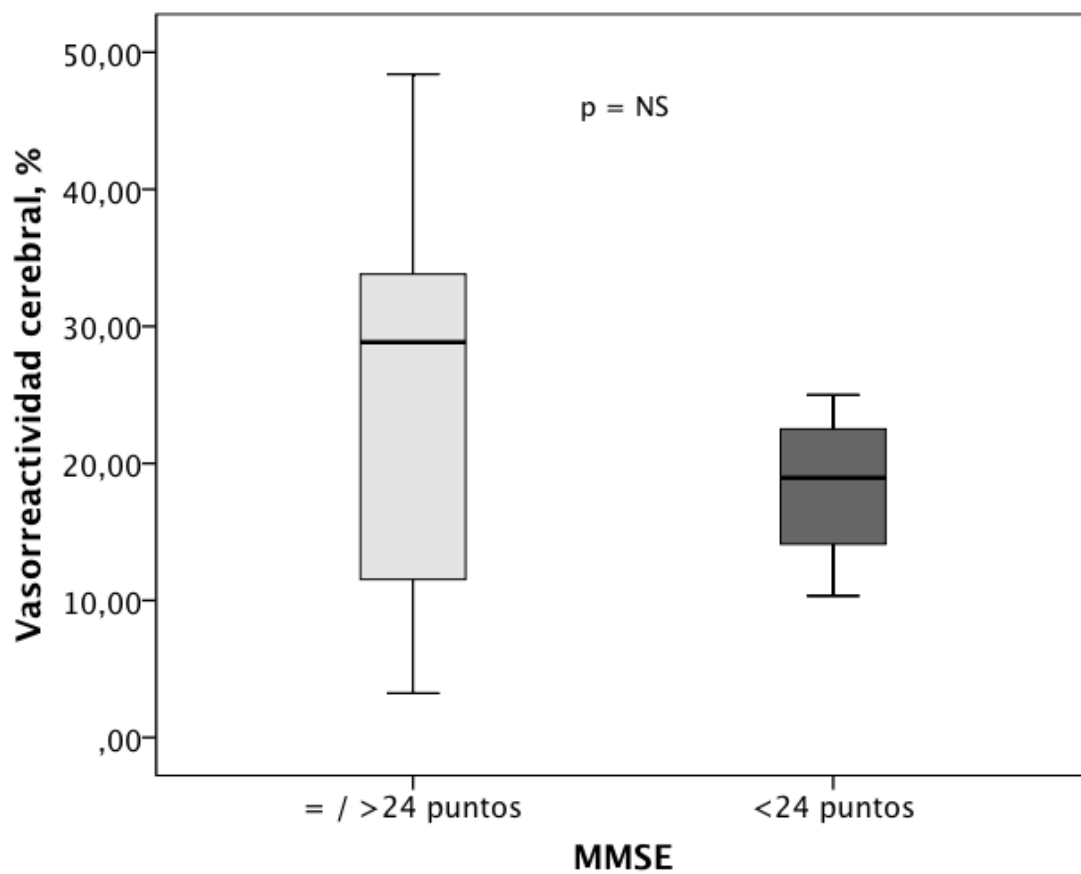
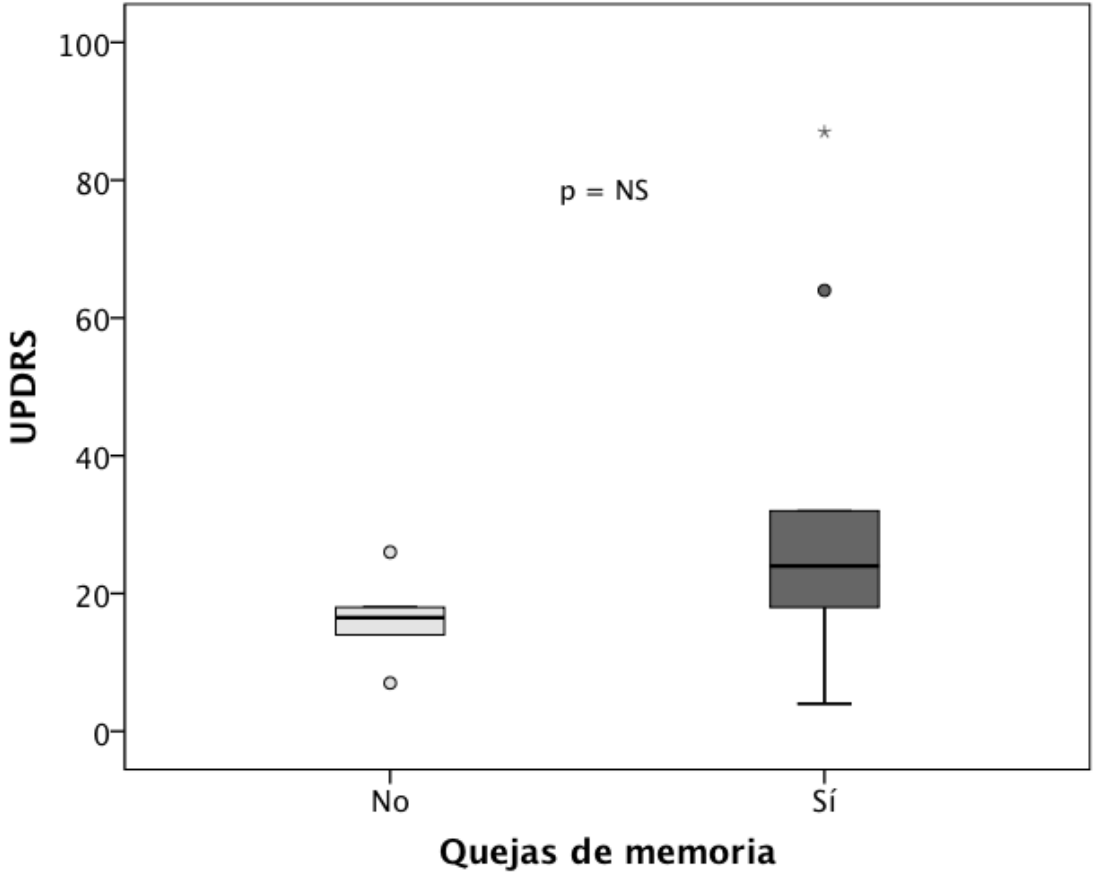


Figura 8. Vasorreactividad según la calificación del instrumento MMSE (*Minimal State Examination*).



De forma adicional, se encontró una tendencia no significativa a que la calificación funcional UPDRS fuera mayor (peor) en sujetos con queja de memoria, en comparación con pacientes sin este dato clínico (Figura 9).

Figura 9. Calificación de la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) según la presencia de quejas de memoria.



Discusión

En este estudio se encontró que los instrumentos MMSE y MoCA tienen un desempeño similar en la detección de alteraciones cognitivas en pacientes con enfermedad de Parkinson. El desempeño cognitivo según estos instrumentos correlacionó de forma inversa, como era esperado, con la calificación funcional global de la enfermedad de Parkinson, UPDRS. No obstante, si bien la vasorreactividad fue más baja (anormal) en pacientes con queja de memoria y en aquellos con menor escolaridad, no encontramos una asociación estadísticamente significativa (aunque sí tendencias constantes) entre la vasorreactividad anormal y la calcificación de los instrumentos UPDRS, MoCA y MMSE. Sin duda alguna, un mayor tamaño de muestra permitirá aclarar mejor la relación entre la vasorreactividad cerebral y el desempeño cognitivo y funcional de la enfermedad de Parkinson.

El deterioro cognitivo y demencia en pacientes con EP es derivado de múltiples etiologías. La discriminación en este proceso durante el curso de la enfermedad es muy importante para ofrecer tratamientos que suprima el proceso asociado con enfermedad por cuerpos de Lewy, Alzheimer o enfermedad vascular. Además la intervención terapéutica de esta enfermedad que culmina en demencia es más efectiva en la fase pre-clínica o estadio prodrómico (3).

Las alteraciones microvasculares parecen ser una constante en sujetos con demencia tipo Alzheimer, y, por supuesto, de tipo vascular (las dos más prevalentes en la población general). Por lo tanto es fundamental definir las alteraciones vasculares funcionales que están presentando los pacientes con enfermedad de Parkinson antes del desarrollo de alteraciones cognitivas. El presente estudio tuvo como objetivo investigar las características de la vasorreactividad cerebral de pacientes con Parkinson en función de su desempeño cognitivo y funcional, para después intentar buscar dicha “firma” microvascular en sujetos en etapas predemenciales, en estudios futuros de diseño prospectivo.

El presente estudio tiene limitaciones que deben ser advertidas para la correcta interpretación de sus resultados. Primeramente, el tamaño de muestra, que en este trabajo es de tipo exploratorio, permite sólo generar hipótesis que deben ser perseguidas en estudios más grandes en el futuro. Por otro lado, el método de medición más fiel de la vasorreactividad cerebral mediante USG Doppler transcraneal es con el uso de CO² monitorizado mediante capnógrafo, del cual se careció en este estudio. Debido al tamaño de muestra no fue posible evaluar mediante análisis multivariantes la coparticipación de comorbilidades cardiovasculares mayores como la DM2 o la HAS en el desarrollo de alteraciones de la vasorreactividad cerebral. Un diseño prospectivo

podría definir mejor el papel del USG Doppler transcraneal en la detección temprana de sujetos con enfermedad de Parkinson en riesgo de presentar alteraciones cognitivas significativas.

No obstante estas limitaciones, este estudio permitió definir que vale la pena realizar un estudio con mayor poder estadístico para evaluar las alteraciones de la vasorreactividad cerebral como marcador que constituya la firma funcional característica de los pacientes con enfermedad de Parkinson con desempeño cognitivo subóptimo. Sobre si estas alteraciones de la vasorreactividad de hecho preceden a las alteraciones cognitivas estimadas con los instrumentos clínicos actuales, será con seguridad definido en el futuro por nuestro grupo de estudio.

Conclusión

En este estudio se confirma que el desempeño cognitivo se asocia inversamente con la calificación funcional UPDRS, esto es, que a mayor (peor) UPDRS menor (peor) calificación del desempeño cognitivo. Se observaron tendencias no significativas, debido al limitado tamaño de muestra, de una menor (peor) vasorreactividad cerebral y un peor desempeño cognitivo según los instrumentos MoCA, MMSE y el estándar de oro aquí, NEUROPSI. También se encontró que los pacientes con mayor (peor) UPDRS tendían a presentar menor (peor) vasorreactividad cerebral. Los resultados de este estudio demuestran que vale la pena realizar un estudio con mayor tamaño de muestra que intente definir las alteraciones funcionales de la microvasculatura cerebral en sujetos con enfermedad de Parkinson y alteraciones del desempeño cognitivo.

Bibliografía

- 1) Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:57-87.
- 2) Moore DJ, West AB, Dawson VL, Dawson TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci.* 2005;28:57-87.
- 3) Leverenz JB, Watson GS, Shofer J, Zabetian CP, Zhang J, Montine TJ. Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive performance in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011 Jan;17(1):61-4.
- 4) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992 Mar;55(3):181-4.
- 5) Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, Duda JE, Have TT, Hurtig HI, Stern MB, Weintraub D. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Mar;15(3):226-31.
- 6) Uc EY, McDermott MP, Marder KS, Anderson SW, Litvan I, Como PG, Auinger P, Chou KL, Growdon JC; Parkinson Study Group DATATOP Investigators. Incidence of and risk factors for cognitive impairment in an early Parkinson disease clinical trial cohort. *Neurology.* 2009 Nov 3;73(18):1469-77.
- 7) Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L, Santangelo G, Foltynie T, Janvin C, Larsen JP, Barker RA, Emre M. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology.* 2010 Sep 21;75(12):1062-9.
- 8) Dalrymple-Alford JC, MacAskill MR, Nakas CT, Livingston L, Graham C, Crucian GP, Melzer TR, Kirwan J, Keenan R, Wells S, Porter RJ, Watts R, Anderson TJ. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology.* 2010 Nov 9;75(19):1717-25.
- 9) Keage HA, Churches OF, Kohler M, Pomeroy D, Luppino R, Bartolo ML, Elliott S.

Cerebrovascular function in aging and dementia: a systematic review of transcranial Doppler studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012 Jan;2(1):258-70.

10) Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012 Sep;32(4):411-20.

11) Garami Z, Alexandrov AV. Neurosonology. *Neurol Clin*. 2009 Feb;27(1):89-108, viii.

12) Lupetin AR, Davis DA, Beckman I, Dash N. Transcranial Doppler sonography. Part 1. Principles, technique, and normal appearances. *Radiographics*. 1995 Jan;15(1):179-91.

13) Lee HW, Caldwell JE, Dodson B, Talke P, Howley J. The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. *Anesthesiology*. 1997 Sep;87(3):553-8.

14) Persoon S, Kappelle LJ, van Berckel BN, Boellaard R, Ferrier CH, Lammertsma AA, Klijn CJ. Comparison of oxygen-15 PET and transcranial Doppler CO₂-reactivity measurements in identifying haemodynamic compromise in patients with symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *EJNMMI Res*. 2012 Jun 9;2(1):30.

15) Riggeal BD, Crucian GP, Seignourel P, Jacobson CE, Okun MS, Rodriguez RI, Fernandez HH. Cognitive decline tracks motor progression and not disease duration in Parkinson patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Dec;3(6):955-8.

16) Nandhagopal R, McKeown MJ, Stoessl AJ. Functional imaging in Parkinson disease. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16 Pt 2):1478-88.

17) Noskin O, Trocio S, Sia R, Carrera E, Marshall RS. Autoregulation in the vertebrobasilar system using transcranial Doppler and CO₂ inhalation. *Int J Stroke*. 2009 Apr;4(2):68-9.

18) Ringelstein EB, Van Eyck S, Mertens I. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992 Jan;12(1):162-8.

- 19) de Riva N, Budohoski KP, Smielewski P, Kasproicz M, Zweifel C, Steiner LA, Reinhard M, Fábregas N, Pickard JD, Czosnyka M. Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. *Neurocrit Care*. 2012 Aug;17(1):58-66.
- 20) Lee HW, Caldwell JE, Dodson B, Talke P, Howley J. The effect of clonidine on cerebral blood flow velocity, carbon dioxide cerebral vasoreactivity, and response to increased arterial pressure in human volunteers. *Anesthesiology*. 1997 Sep;87(3):553-8.
- 21) Vicenzini E, Ricciardi MC, Altieri M, Puccinelli F, Bonaffini N, Di Piero V, Lenzi GL. Cerebrovascular reactivity in degenerative and vascular dementia: a transcranial Doppler study. *Eur Neurol*. 2007;58(2):84-9.
- 22) Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, van Osch MJ, van Buchem MA, van Vliet P, de Craen AJ, Westendorp RG. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev*. 2012 Apr;11(2):271-7.
- 23) Cantin S, Villien M, Moreaud O, Tropres I, Keignart S, Chipon E, Le Bas JF, Warnking J, Krainik A. Impaired cerebral vasoreactivity to CO₂ in Alzheimer's disease using BOLD fMRI. *Neuroimage*. 2011 Sep 15;58(2):579-87.
- 24) Troisi E, Peppe A, Pierantozzi M, Matteis M, Vernieri F, Stanzione P, Silvestrini M, Caltagirone C. Emotional processing in Parkinson's disease. A study using functional transcranial doppler sonography. *J Neurol*. 2002 Aug;249(8):993-1000.
- 25) Gurevich T, Gur AY, Bornstein NM, Giladi N, Korczyn AD. Cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure autonomic failure. *J Neurol Sci*. 2006 Apr 15;243(1-2):57-60.
- 26) Tsai SJ, Chen SC, Leu TM, Chen CM, Chou HH, Peng HY, Liao JM, Lin TB. Impairment of cerebral hemodynamic response to the cold pressor test in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Feb;15(2):94-100.
- 27) Zamani B, Mehrabani M, Fereshtehnejad SM, Rohani M. Evaluation of cerebral vasomotor reactivity in Parkinson's disease: is there any association with

orthostatic hypotension? Clin Neurol Neurosurg. 2011 Jun;113(5):368-72.

28) Anne Marie Bonnet, Marie France Jutras, Virginie Czernecki, Jean Christophe Corvol, and Marie Vidailhet. Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in 2012 Relevant Clinical Aspects. Parkinson's Disease. Volume 2012; 1-15

29) Eduardo Tolosa MD, Carles Gaig MD, Joan Santamaría MD, Yaroslau Compta MD. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. Neurology Feb 2009; 72 (2): 512-520.