



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE KINESIOLOGÍA

EFFECTO DEL EXTRACTO ESTANDARIZADO DE GINKGO BILOBA EN UN
PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTUDIO
ELECTROENCEFALOGRÁFICO

ROCÍO ALEJANDRA NAVARRO ALARCÓN

2007

EFFECTOS DEL EXTRACTO ESTANDARIZADO DE GINKGO BILOBA EN
UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. ESTUDIO
ELECTROENCEFALOGRÁFICO

Tesis
Entregada a la
UNIVERSIDAD DE CHILE
En cumplimiento parcial de los requisitos
para optar al grado de
LICENCIADO EN KINESIOLOGIA

FACULTAD DE MEDICINA

por

ROCÍO NAVARRO ALARCÓN

2007

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Roberto Gallardo
SUB-DIRECTOR DE TESIS: Dr. Gonzalo Quiroz

PATROCINANTE DE TESIS: Sylvia Ortiz Zúñiga

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CHILE

INFORME DE APROBACION

TESIS DE LICENCIATURA

Se informa a la Escuela de Kinesiología de la Facultad de Medicina que la Tesis de Licenciatura presentada por el candidato:

ROCÍO NAVARRO ALARCÓN

Ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al grado de Licenciado en Kinesiología, en el examen de defensa de Tesis rendido el:

.....

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Roberto Gallardo T.

SUB-DIRECTOR DE TESIS

Dr. Gonzalo Quiroz

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Nombre: Firma:

.....

.....

.....

.....

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis amados padres que con mucho esfuerzo me dieron la oportunidad de estudiar.....Muchas gracias por ser tan lindos y apoyarme en los momentos difíciles....

Agradezco sin fin a todas las personas queridas que me rodean...gracias a ustedes soy quien soy hoy....

Agradezco a mis directores de tesis por tener esa gran disposición y voluntad...

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE ABREVIATURAS	iii
INTRODUCCIÓN	1
- Planteamiento del Problema	3
- Objetivos	3
- Limitación y Viabilidad	3
MARCO TEÓRICO	4
- Definición, epidemiología y fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson	4
- Progresión de EP	9
- Manifestaciones clínicas de EP	9
- Tratamientos alternativos con polifenoles para alteraciones neurodegenerativas	11
- Ginkgo Biloba: definición, constitución y acción a nivel celular	12
- Investigaciones sobre efectos producidos al administrar EGb en seres humanos	14
- Electroencefalograma Digital y su utilidad clínica	15
- Historia de estudios EEG en personas tratadas con nootrópicos	16
- EGb y sus posibles efectos benéficos en la función cerebral de pacientes con EP	16
MATERIALES Y MÉTODOS	19

-	Tipo de Estudio	19
-	Variables	19
-	Definición Conceptual	19
-	Definición Operacional	20
-	Variables Desconcertantes	20
-	Población de Estudio	21
-	Criterios de Inclusión	21
-	Criterios de Exclusión	21
-	Muestra	21
-	Instrumentos de Recolección de Datos	22
-	Recursos Humanos	22
-	Recursos Físicos	22
-	Procedimiento	23
-	Recolección de Datos	24
	RESULTADOS	26
	DISCUSIÓN	30
	CONCLUSIONES	35
	PROYECCIONES	36
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
	ANEXOS	43

Lista de Tablas

Tabla I: Puntajes Obtenidos en la batería de test Clínicos y Motores	28
Tabla II: Puntajes obtenidos en la batería de test Cognitivos	29

Lista de Figuras

Figura I: Histogramas de Actividad Cerebral Frontal expresada en Bandas de Frecuencia del primer control	26
Figura II: Histogramas de Actividad Cerebral Frontal expresada en Bandas de Frecuencia del segundo control	27
Figura III: Histogramas de Actividad Cerebral Frontal expresada en Bandas de Frecuencia del tercer control	27

RESUMEN

En la actualidad, la combinación de factores ambientales y genéticos ha incrementado la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas. Una de éstas es la Enfermedad de Parkinson que se caracteriza por alteraciones motoras y cognitivas. En los últimos años, diversas terapias con fitofármacos han sido utilizadas en el tratamiento de alteraciones cognitivas de algunas enfermedades. Una de ellas es la administración de extracto estandarizado de *Ginkgo biloba*, que por su acción neuroprotectora y antioxidante, ha demostrado ser útil en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer. Pese a esto, no hay estudios publicados que demuestren los beneficios de este fármaco en personas con Enfermedad de Parkinson. El objetivo de esta investigación es determinar posibles cambios de la actividad cerebral en personas con esta enfermedad. Para ello, se escogió un paciente con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson y se le administró dosis de 240 mg/día de *Ginkgo biloba* durante 30 días. Durante este período se les realizaron 3 controles electroencefalográficos, utilizando el análisis cuantitativo transformada de Fourier. Para complementar el análisis, se realizaron tests neuropsicológicos y motores. Los resultados muestran una reducción de un 52% a un 35% y de un 24% a un 20% de ondas delta y theta respectivamente; y al mismo tiempo, un aumento de un 8% a un 16% y de un 6% a un 12% de ondas alfa y beta respectivamente. En conclusión, la administración de 240 mg/día por 30 días de extracto de *Ginkgo biloba* muestra una reducción en ondas delta y theta, y un aumento en ondas alfa y beta. Además, aumentó la función cognitiva de denominación de objetos y disminuyó el temblor de reposo y rigidez. Si bien los resultados son relevantes, es necesario aumentar la muestra, para determinar si el extracto de *Ginkgo biloba* sería útil como tratamiento complementario en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

ABSTRACT

Nowadays, the combination of environmental and genetic factors has increased the prevalence of several neurodegenerative diseases. One of these is Parkinson's Disease, which is characterized by motor and cognitive alterations. In the past few years, new treatments based on phytodrugs have been developed to treat the cognitive alterations of some diseases. One of them is to administrate *Ginkgo biloba* standardized extract. The benefits of this phytodrug, due to its neuroprotector and antioxidant properties, have been demonstrated in the treatment of several diseases such as Alzheimer's Disease. Despite this, there are no published studies that demonstrate the benefit of this drug in humans with Parkinson's Disease. The aim of this investigation, is to determine possible changes on brain activity in patient with this disease. We chose one patient with Parkinson's Disease diagnose and administrated 240 mg/day of *Ginkgo biloba* for 30 days. During this period he was evaluated with 3 electroencephalographic controls using the transformed quantitative analysis of Fourier. To complement the analysis, we made neuropsychological and motor tests. The results showed a reduction from 52% to 35% and 24% to 20% in delta and theta weaves respectibely, and at the same time an increase from 8% to 16% and 6% to 12% in alfa and beta weaves respectibely. In conclusion, the administration of 240 mg/day for 30 days of *Ginkgo biloba* extract showed a reduction in delta and theta waves, and an increase in alfa and beta waves. Also, the cognitive function of denomination of objects increased and decreased the tremor of rest and rigidity. Though the obtained facts are relevant, it is mandatory to increase the study sample to determine if *Ginkgo biloba* extract is useful as a complementary treatment in Parkinson's Disease patients.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACV:	Accidente Cerebro Vascular
EEG:	Electroencefalograma digital
EGb:	Extracto Estandarizado de Hojas de <i>Ginkgo biloba</i>
EP:	Enfermedad de Parkinson
ERO:	Especies Reactivas del Oxígeno
ESCOP:	Cooperativa Científica Europea de Fito-terapia (European Scientific Cooperative on Phyto-therapy)
Fe:	Hierro
GABA:	Ácido gamma aminobutírico
GB:	Ganglios Basales
GPe:	Globo Pálido Externo
GPI:	Globo Pálido Interno
MAO:	Monoamino Oxidasa
MMSE:	Examen Mínimo del Estado Mental
MPTP:	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
NO:	Óxido Nítrico
NST:	Núcleos Subtalámicos
OH:	Hidroxilo
PET:	Tomografía de Emisión de Positrones
SN:	Sustancia Negra
SNC:	Sistema Nervioso Central
SNc:	Sustancia Negra Compacta
SNr:	Sustancia Negra Reticular
SPECT:	Tomografía por Emisión de Fotón Único
UKPDSBB:	Banco de Cerebros de la Sociedad de Parkinson del Reino Unido (UK Parkinson`s Disease Society Brain Bank)

UPDRS: Escala de Clasificación Unificada de Enfermedad de Parkinson
(Unified Parkinson Disease Rating Scale)

W.A.I.S.: Test de Inteligencia de Weschler para adultos

INTRODUCCIÓN

En la actualidad las enfermedades producidas por el estilo de vida sedentario, la mala alimentación y la exposición a agentes ambientales tales como pesticidas y otros contaminantes, han llevado a la población joven y adulta a un incremento en la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas (Sagar H., 2003). Entre las posibles causas de estas alteraciones, se encuentra el estrés oxidativo, la toxicidad de neurotransmisores excitatorios, factores genéticos, entre otros (Ramassamy C., 2006).

Una proporción sustancial de adultos y adultos mayores exhiben alteraciones de su SNC, ya sean motoras o cognitivas (Sagar H., 2003). Dentro de éstas, las patologías con mayor riesgo de padecer son la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (Ramassamy C., 2006). La EP es una patología neurodegenerativa caracterizada por temblor de reposo, bradicinesia, rigidez y posturas reflejas alteradas, que además presenta alteraciones cognitivas, conductuales y de personalidad, que van apareciendo en forma progresiva en todos los pacientes con EP (Clark C. y cols, 1999). Las dificultades cognitivas se han establecido que están presentes en alrededor de un 50% (Ferreri F. y cols, 2006) y pueden llevar a un estado de invalidez con el tiempo (Clark C. y cols, 1999).

Las alteraciones cognitivas presentadas por quienes poseen EP incluyen déficit en memoria a largo plazo, problemas para la selección, programación y regulación de las entradas y salidas sensoriales asociadas a la mala función de la corteza prefrontal (Clark C. y cols, 1999). Las causas de la aparición de la EP se deben a factores multifactoriales, con una compleja combinación de factores genéticos y ambientales (éstos en la mayoría de los casos)

(Suchowersky O. y cols, 2006). Pero el tema va más allá de esto, ya que por otro lado incluyen el estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, apoptosis, inflamación y toxicidad excitadora (Ramassamy C., 2006). Por lo mencionado anteriormente, se debe tener en consideración que los pacientes con alteraciones cognitivas avanzadas, tienen una desmejorada calidad de vida, siendo las terapias convencionales enfocadas a disminuir dicha sintomatología, pero no provee una cura para ella (Levy M. y cols, 2006).

Existen terapias farmacológicas paralelas que han demostrado producir mejoras en la cognición de personas normales y con enfermedades neurodegenerativas (DeFeudis F. y col, 2000). Dentro de estas encontramos los polifenoles, fitofármacos que poseen múltiples acciones neuroprotectoras que son utilizados en la actualidad para tratamientos de enfermedades neurodegenerativas (DeFeudis F. y col, 2000). Tal es el caso del EGb, el cual por sus propiedades antioxidantes, antiapoptóticas, vasodilatadora y protectora de la neurotoxicidad del SNC, ha demostrado ser útil en mejorar la sintomatología y la progresión de enfermedades como Alzheimer y mejorar ciertas funciones cognitivas en sujetos normales (Ramassamy C., 2006).

El electroencefalograma digital EEG es uno de los métodos de análisis del funcionamiento del SNC más utilizado (Itil T. y cols, 1995). Además de ser útil para el diagnóstico de diversas patologías, se puede monitorizar los efectos producidos por un fármaco y los cambios producidos en las bandas de frecuencias cerebrales, lo que indica el estado de las funciones cognitivas en el SNC (Itil T. y cols, 1995).

Planteamiento del Problema

Como la EP posee alteraciones cognitivas producidas por una disfunción en ciertas estructuras del SNC en las cuales actuaría el EGb para evitar y mejorar su deterioro, sería interesante contestar la siguiente interrogante: Al administrar dosis estandarizadas de EGb a un paciente con EP ¿se observarían cambios en su función cognitiva monitorizados con un EEG?.

Objetivo general

- Determinar cambios de la actividad cerebral frontal al administrar EGb.

Objetivos específicos

- Administrar EGb en un paciente con EP.
- Determinar la actividad cerebral frontal en un paciente con EP previo, durante y posterior a la administración de EGb, para evaluar sus posibles cambios.
- Determinar la función cognitiva y motora en un paciente con EP previo, durante y posterior a la administración de EGb, para evaluar sus posibles cambios.

MARCO TEÓRICO

Definición, epidemiología y fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

La EP es una patología neurodegenerativa caracterizada por temblor en reposo, bradicinesia, rigidez y posturas reflejas alteradas. Este síndrome fue descrito por primera vez por el médico británico James Parkinson en “An Essay on the Shaking Palsy” publicado en 1817, describiendo la sintomatología motora observada (Suchowersky O. y cols, 2006). Las alteraciones cognitivas y conductuales, recién fueron descritas 65 años después en “The Senses and Intellects Being Uninjured” publicado por Bell y Charcot (Suchowersky O. y cols, 2006). En 1923 Frederic Lewy observó que las alteraciones cognitivas eran presentadas por tres cuartas partes de los pacientes con EP y recién veinte años atrás estas características atrajeron la atención de la comunidad médica (Clark C. y cols, 1999).

La EP es la segunda patología neurodegenerativa más común, antecedida sólo por la Enfermedad de Alzheimer (Sagar H., 2003). La prevalencia de la EP (según estudios epidemiológicos en población Europea) indica que esta patología afecta el 1,6% de personas sobre 65 años. Al subdividir esta prevalencia por edad, muestra un 0,6% en personas entre 65-69 años, que se incrementa con la edad llegando a un 3,5% en personas entre 85-89 años. Así mismo, la incidencia en personas de 50 años es menor a 10 por cada 100000 personas que aumenta a 200 por cada 100000 personas en edad de 80 años, siendo el promedio de inicio de la patología los 60 años (Sagar H., 2003). Dentro de la población, la EP es ligeramente más común en hombres que en mujeres y tal vez más común en blancos que en descendientes africanos y

asiáticos de la población norteamericana, pero estas diferencias interraciales aún no han podido ser establecidas (Suchowersky O. y cols, 2006).

Para entender la patogénesis de esta enfermedad, se deben conocer las estructuras nerviosas alteradas, las causas genéticas y ambientales. En cuanto a las alteraciones motoras, éstas involucran a los GB, que consisten en un número de núcleos subcorticales que incluyen al Núcleo Caudado y Putamen (Estriado), GPi, GPe, NST y SN (en sus dos porciones: SNc y SNr) (Suchowersky O y cols, 2006). Las proyecciones corticoestriatales que son excitadoras glutamatérgicas, provienen de toda la corteza (especialmente del lóbulo frontal). Las eferencias del estriado están organizadas de forma directa e indirecta, llegando finalmente a la corteza vía talámica (Suchowersky O y cols, 2006). La vía directa es un circuito excitatorio de los GB (hipercinésica), que se inicia con la excitación (con el neurotransmisor glutamato) desde la corteza al cuerpo estriado. Este a su vez, inhibe al GPi y a la SNr, con neurotransmisor GABA y Sustancia P, lo que produce menor inhibición (por GABA) hacia el tálamo, el que como vía final, excita con glutamato a la corteza cerebral (en particular, al lóbulo frontal) (anexo 1). Por otra parte, la vía indirecta es un circuito inhibitorio de los GB (hipocinética), que se inicia en la excitación por glutamato de la corteza cerebral al cuerpo estriado, que inhibe vía GABA y Encefalinas al GPe; éste a su vez, produce menor inhibición a los NST vía GABA, el que excita a la SNr y al GPi por Glutamato. Estos a su vez realizan una inhibición al tálamo vía GABA, por lo que hay menor excitación hacia la corteza y produce menor movimiento (anexo 1) (Suchowersky O. y cols, 2006). En la EP la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la SNc, altera ambas vías, disminuyendo la actividad de la directa, producto de la pérdida de estimulación de receptores dopaminérgicos D1 (excitadores del estriado) y potenciando la indirecta, producto de la disminución de la unión de dopamina al receptor D2 (inhibidor del estriado).

Como resultado de ello, las proyecciones excitadoras tálamo-corticales se encuentran disminuidas generando la bradicinesia, síntoma característico de la EP (Suchowersky O. y cols, 2006).

Por otro lado, existe muerte de neuronas de núcleos catecolaminérgicos, que incluyen área tegmental, locus ceruleus y núcleos serotoninérgicos del rafe. Las inclusiones de eosinófilos dentro de las células de los núcleos antes mencionados y que además se encuentran en la corteza cerebral y en la SNc, llamados Cuerpos de Lewy, y por otro lado la despigmentación de estas estructuras, llevan a confirmar el diagnóstico de EP (Suchowersky O. y cols, 2006).

Además de los síntomas motores, la EP presenta alteraciones no motoras caracterizadas por pérdida de neuronas de sistemas fuera de la SN, los que incluyen al Hipotálamo, Neuronas Pequeñas de la Corteza cerebral, Núcleos basales colinérgicos, ganglios simpáticos, neuronas parasimpáticas y el bulbo olfatorio (Suchowersky O. y cols, 2006). Esta pérdida neuronal resulta en cambios cognitivos, conductuales y de personalidad que van apareciendo en forma progresiva en todos los pacientes con EP (Clark C. y cols, 1999). Las dificultades cognitivas están presentes en alrededor de un 50% de los pacientes con EP (Ferreri F. y cols, 2006) y pueden llevar a un estado de invalidez con el tiempo (Suchowersky O. y cols, 2006). La minoría de los pacientes con alteraciones cognitivas derivan en demencia (Suchowersky O. y cols, 2006). Las alteraciones cognitivas asociadas a la EP serían producidas por el compromiso de la corteza prefrontal, que involucran problemas de atención, organización y signos propios de demencia como pensamientos confusos, problemas de memoria, alteraciones visuo-espaciales y cambios conductuales profundos (Suchowersky O. y cols, 2006). Las alteraciones cognitivas incluyen déficit en memoria a largo plazo, problemas para la

selección, programación y regulación de las entradas y salidas de la información sensorial en situaciones no habituales, todas asociadas a la mala función de la corteza prefrontal (Suchowersky O. y cols, 2006). Como se mencionó anteriormente, ésta área se conecta a los ganglios basales, en este caso, alterados por esta patología, lo que lleva a una disrupción en la mantención del foco de atención, en la fluidez y flexibilidad para generar nuevas respuestas y en el planeamiento y ejecución ordenada de las actividades motoras (Clark C. y cols, 1999).

Por otro lado tenemos problemas psiquiátricos como la depresión, que se ha estimado entre un 40-45% de pacientes con EP (Ferreri F. y cols, 2006). Aunque por un lado se podría deber al hecho de padecer una enfermedad crónica, en la mayoría de los casos se debe a una depresión por agotamiento de serotonina, pudiendo ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad (Suchowersky O. y cols, 2006). Además, los trastornos ansiosos se encuentran en aproximadamente el 40% de los pacientes (Suchowersky O. y cols, 2006) y las alucinaciones se presentan en pacientes que llevan de 10 a 15 años con la patología.

Por último, la expresión de síntomas desagradables tales como disrupciones del sueño (comunes en pacientes con EP producto de la misma enfermedad, al consumo de drogas dopaminérgicas, calambres en las piernas y nicturia, entre otros), lo que lleva a un estado de somnolencia durante el día (Suchowersky O. y cols, 2006). El ejercicio regular y tomar descansos durante el día, tales como dormir siesta están muy recomendados.

Neuropatías periféricas se han reportado en un 10% de los pacientes con EP, presentando disestesia como síntoma principal (Suchowersky O. y cols, 2006). Los síntomas más graves están relacionados con los nervios

autonómicos, presentando hipotensión ortostática, alteraciones gastrointestinales, urinarias, disfunciones sexuales y una molesta y embarazosa sialorrea (Suchowersky O. y cols, 2006).

Las causas de la aparición de la EP se deben a factores multifactoriales, con una compleja combinación de factores genéticos y ambientales (éstos en la mayoría de los casos). Los primeros se atribuyen a genes mutados que son heredados (α -sinuclina, parkina y DJ-1) y mutaciones genéticas (UCH-L1 y NR4A2), siendo el gen parkina la causa más común del parkinson idiopático (Suchowersky O. y cols, 2006). Esto da como resultado que se alteren proteínas implicadas en procesos ubiquitina-proteasa, resultando en una acumulación anormal de ellas. Dentro de los agentes ambientales relacionados con la patogénesis de la EP, se encuentran dos toxinas específicas: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) en humanos y la rotenona en estudios con ratas (Clark C. y cols, 1999). La MPTP obtuvo atención médica en la década de los '80 cuando al intentar sintetizar mepiridina, inadvertidamente se administró a una población joven la toxina intravenosa, produciendo en ella parkinsonismo. La administración crónica de pesticidas con rotenona en ratas, produce degeneración selectiva de neuronas nigroestriatales dopaminérgicas, produciendo inclusiones citoplasmáticas en sus neuronas (cuerpos de Lewy) y bradicinesia (Clark C. y cols, 1999). Esto sugiere que ciertas toxinas podían estar involucradas en la patogénesis del la EP, afectando principalmente la función mitocondrial de las neuronas (Clark C. y cols, 1999). Por otro lado, estudios epidemiológicos han sugerido el rol que poseen diferentes agentes medioambientales, incluyendo los pesticidas, que se asocia de manera directa al riesgo de padecer EP (Clark C. y cols, 1999). Existen otros factores ambientales que estarían asociados, tales como injurias cerebrales, habitar en lugares rurales, beber agua de pozo y trabajar en rubros agrícolas; sin embargo se asocian de forma

inconsistente al riesgo de EP. Todas estas causas genéticas/ambientales resultan en muerte de las neuronas de la SNc y de otras estructuras alteradas en la EP (Clark C. y cols, 1999). Pero el tema va más allá de esto, ya que por otro lado incluyen el estrés oxidativo (elevación del NO y Fe y reducción de niveles de glutatión, por lo que aumenta la generación de radicales libres), disfunción mitocondrial (deficiencia del complejo I mitocondrial en la SNc), apoptosis, inflamación y toxicidad excitadora (Ramassamy C., 2006).

Progresión de la EP

La EP está asociada con actividad anormal que se distribuye en los sistemas neurales mediante manifestaciones motoras y cognitivas. Estudios metabólicos con PET han demostrado que la enfermedad se caracteriza por un conjunto de redes cerebrales funcionales alteradas que se expresa clínicamente con los que correlacionan los rasgos antes mencionados (Huang C. y cols, 2007). Las imágenes con PET que han usado [¹⁸F]-fluoropropil βCIT han permitido cuantificar cambios en el Núcleo Caudado y en el Putamen de los transportadores de dopamina. Se ha establecido que la progresión de la enfermedad está asociada con un aumento en el metabolismo del NST y el GPi, también en la porción dorsal del Puente y la Corteza Motora Primaria (Huang C. y cols, 2007). El avance de la enfermedad también está asociado con disminución del metabolismo en las regiones parietal inferior y prefrontal (Huang C. y cols, 2007).

Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Parkinson

Clínicamente, los signos motores característicos de esta enfermedad son bradicinesia, rigidez (en rueda dentada y tubo de plomo), temblor en reposo e inestabilidad postural (Levy M. y cols, 2006). La expresión de la

sintomatología motora se agrupa en periodos ON y OFF. Cuando los síntomas están ausentes (debido a la acción benéfica del tratamiento farmacológico) es llamado período ON y cuando los síntomas se expresan y no responden al tratamiento farmacológico es llamado período OFF (Sagar H., 2003).

Existe confusión en el diagnóstico, ya que el parkinsonismo no es lo mismo que el parkinson idiopático. El primero puede ser causado por lesiones estructurales, medicamentos, desórdenes neurodegenerativos y causas tóxico-metabólicas (Suchowersky O. y cols, 2006). Por ello la confirmación diagnóstica de EP se realiza cumpliendo dos o tres de los signos cardinales o presentando otros hallazgos clínicos (como disminución de la respuesta de Levodopa) (Suchowersky O. y cols, 2006). Los pacientes con EP son clasificados actualmente de acuerdo al tipo y la gravedad de sus síntomas en cinco estadios (clasificación de Hoehn y Yahr) (anexo 2) y además se establece la progresión de la enfermedad de acuerdo la sintomatología con el test UPDRS (anexo 3) (Levy M. y cols, 2006).

Por otro lado, los pacientes con EP presentan síntomas cognitivos heterogéneos en las diferentes etapas de la enfermedad, por lo que no se ha podido establecer con claridad la relación entre aparición de demencia y duración de la enfermedad, ni tampoco existen marcadores clínicos infalibles para diagnosticarla (Masterman D. y cols, 2003). Sin embargo, existen rasgos que son comúnmente asociados a su desarrollo: los pacientes jóvenes que inicialmente presentan temblor, tienen baja probabilidad de demencia, no así los pacientes que inician la patología en edad avanzada (sobre 60 años) y con inestabilidad postural (Masterman D. y cols, 2003). Otro marcador clínico que estaría asociado con demencia, es la presencia de síntomas extrapiramidales severos y que al ser tratados con dopamina, ésta no tiene gran eficacia en

disminuirlos (Masterman D. y cols, 2003). Por otra parte, no existe un tratamiento médico conocido para mejorar los síntomas de demencia en pacientes con EP, sin embargo, existen estrategias para disminuir el impacto y mejorar la calidad de vida del paciente y de las personas que los rodean. Por ejemplo, se ha demostrado que la L-dopa y fármacos anticolinesterásicos ayudan a mejorar ciertos tipos de memoria (Masterman D. y cols, 2003).

Por lo mencionado anteriormente, se debe tener en consideración que los pacientes con demencia no tienen un buen desempeño laboral, ni se relacionan correctamente con su entorno y en actividades sociales, por lo que deben recibir un plan de asistencia en casa y cuidados médicos cuando se encuentran con este nivel de compromiso (Masterman D. y cols, 2003). Por ende, las estrategias de tratamiento para las alteraciones cognitivas antes mencionadas son aún deficientes, ya que el tratamiento médico de las personas afectadas no les permite una integración social adecuada (Masterman D. y cols, 2003).

Tratamientos alternativos con Polifenoles para alteraciones Neurodegenerativas

Existen terapias farmacológicas paralelas a las antes mencionadas, que han demostrado que producen mejoras en la cognición (actúan sobre alteraciones en el funcionamiento del SNC) de personas normales y con enfermedades neurodegenerativas (Ramassamy C., 2006). Aunque aún son terapias muy restringidas, la administración de nootrópicos (activadores cerebrales) como polifenoles, pueden tener un potencial terapéutico en patologías de origen multifactorial, ya que se caracterizan por ser drogas con múltiples blancos (Ramassamy C., 2006). Los polifenoles son sustancias naturales presentes en plantas, frutas y vegetales, incluyendo el aceite de oliva, vino rojo y el té

verde (Ramassamy C., 2006). Los flavonoides, son el grupo más grande de los polifenoles, y más de 2000 flavonoides individuales son conocidos. Uno de los polifenoles estudiados, el té verde, ha demostrado tener efectos benéficos para reducir el riesgo de EP (Ramassamy C., 2006). Esto fue observado en ratones con modelo de EP, los cuales demostraron que el té verde, evita que la neurotoxina (MPTP) dañe las neuronas dopaminérgicas en la SN a través de una inhibición competitiva con el MPTP, lo que impide la injuria celular (Ramassamy C., 2006).

Ginkgo biloba: definición, constitución y acción a nivel celular

El extracto estandarizado de Ginkgo biloba es un fitofármaco que se ha estudiado por sus múltiples propiedades. Posee gran número de compuestos polifenólicos: 24% Glicósidos Flavonoides (ginkgetina, kaempferol, bilobetina, etc); 6% lactonas terpénicas (ginkgólidos A, B, C); trilactona sesquiterpénica, bilobáldo y ácido ginkgólico en cantidad menor a 5 ppm (partes por millón, así se evita que presente un efecto neurotóxico, observado a mayores concentraciones) (Diamond B., 2000). Las características farmacológicas del EGb se mencionan en el anexo 4.

El EGb es hoy en día la hierba medicinal más prescrita en toda Alemania y una de las más comúnmente empleadas dentro de las conocidas prescripciones libres OTC (Over The Counter) en Estados Unidos (Diamond B., 2000). En 1964 el EGb conocido como EGb 761, fue desarrollado en Alemania por una compañía farmacéutica, y a partir de ahí cientos de estudios permitieron evaluar los efectos de esta especie en modelos animales y en humanos (Diamond B., 2000). Diversas líneas investigativas han atribuido al EGb acciones tales como: ser antagonistas de la activación y agregación plaquetaria, aumentar la circulación sanguínea (atribuido a los ginkgólidos) y reducir el daño por isquemia cerebral (resultado de la acción

del bilobárido) (Diamond B., 2000). Como efecto más importante a nivel del SNC y que es compartido por otros polifenoles, es su *acción antioxidante*, que se traduce un efecto neuroprotector al reducir la muerte neuronal, rescatando radicales libres (NO, OH) y previniendo la oxidación de lípidos (Ramassamy C., 2006).

Así como el té verde, estudios en ratones han demostrado que el EGb disminuye la toxicidad del MPTP, ya que para causar injuria, ésta debe ser biotransformada por la monoamino oxidasa (MAO), proceso que estaría limitado por la inhibición de la MAO por parte del EGb (Ramassamy C., 2006). Experimentos en cultivos celulares han mostrado como resultado de la acción de flavonoides del EGb, efectos antiapoptóticos en células granulares del cerebelo inducidas por estrés oxidativo (DeFeudis F., 2000).

Por otro lado, se observó *in vivo* y *in vitro*, que el EGb disminuye la toxicidad del péptido β -amiloide (componente principal de las placas seniles que causan la enfermedad de Alzheimer, al producir apoptosis y disfunción mitocondrial) (Ramassamy C., 2006). Estos efectos se lograrían gracias a que los compuestos terpénicos y flavonoides del EGb, actuarían con un mecanismo diferente al antioxidante, rescatando a las neuronas PC12 de los derivados tóxicos del β -amiloide, de manera dosis dependiente (Yao Z. y cols, 2001).

Por los mecanismos antes mencionados y la evidencia encontrada hasta ese momento, el EGb fue aprobado en el año 1998 por la Comisión E de Alemania (equivalente a la FDA en Norteamérica) para el tratamiento sintomatológico de déficit de memoria, concentración y depresión, a partir de patologías orgánicas cerebrales como la enfermedad de Alzheimer (Diamond B., 2000).

Investigaciones sobre efectos producidos al administrar EGb en personas sanas

El EGb es consumido en numerosos países del mundo según lo asegura la ESCOP (Cooperativa Científica Europea de Fito-terapia). Los constituyentes activos principalmente flavonoides y terpenoides son los responsables de un número importante de efectos fisiológicos potencialmente relevantes que facilitan la cognición (Diamond B., 2000). Estos efectos comprenden desde el antagonismo del factor activante plaquetario (Stromgaard K. y col, 2002), el rescate de radicales libres (Siddique M. y col, 2000), además de la modulación de un número importante de neurotransmisores (Kristoikova Z. y col, 1997), efectos beneficiosos sobre la circulación (Topp S. y col, 2001) y protección contra los cambios hipóxicos (Jannsens D. y col, 1999).

La administración de EGb en sujetos sanos (sin problemas cognitivos) para mejorar su función cerebral, produjo un aumento significativo en funciones mentales como la acción y la reacción (a las cuatro semanas de aplicación de EGb) y mejoría en su estado anímico (a las dos semanas de administración de EGb), con respecto al grupo placebo (Alarcos C. y cols, 2003). Sin embargo, no se observaron aumentos en funciones mentales como memoria, percepción, activación/atención y organización temporal. Buscando respuestas a esto último, se plantearon que las funciones mentales no se modificaron ya que posiblemente se producen cambios al consumir EGb por períodos mayores a seis semanas, y que si hubo mejorías en las funciones cognitivas, éstas no son significativas por tratarse de sujetos normales (Alarcos C. y cols, 2003).

Otro estudio relacionado con cambios cognitivos, aplicó diversos tests psicométricos para evaluar la memoria en voluntarios sanos que se les administró una dosis oral única (600mg) de EGb. Una hora después se

demonstró un incremento en la velocidad de búsqueda mnésica (Diamond B., 2000). Estudios en personas sanas, que utilizaron el EEG para observar cambios espectrales, demostraron que aumentó el voltaje de ondas alfa de manera dosis-dependiente después de la administración de 240 mg versus 120 mg de EGb por día. Seguidamente a una dosis de 600 mg, el incremento en la onda alfa fue observado en las regiones frontal y occipital bilaterales del encéfalo. Una segunda investigación con dosis única diaria (de 80-160 mg) en 15 sujetos jóvenes, demostró un incremento de las ondas alfa (absoluto) y beta (relativo), con un concomitante descenso en los niveles relativos de la onda tetha (Diamond B., 2000).

Electroencefalograma Digital y su utilidad clínica

Diversas investigaciones se han centrado en analizar el uso de drogas psicotrópicas mediante el EEG, ya que es uno de los métodos que diagnostica la función cerebral. Hoy en día, es utilizado no sólo para el diagnóstico de diversas patologías, si no que también para seleccionar la droga psicotrópica más apropiada para el tratamiento (por ejemplo en depresión o esquizofrenia) y monitorizar los efectos producidos por el fármaco en el SNC (Ittil T. y cols, 1995). El EEG provee una medida continua de la actividad cortical expresada en señales eléctricas (potenciales) que se registran desde el cerebro, generando cinco bandas espectrales (frecuencias) importantes para el análisis clínico: bandas Delta (0.5 - 4 Hz), Theta (4 - 8 Hz), Alfa (8 - 12Hz), Beta (12- 30 Hz) y Gama (30 - 40 o más Hz) (Rowan J. y col, 2004) (anexo 5). Las bandas Delta (δ) se producen normalmente durante el sueño profundo (estado 3-4), pero pueden reflejar inconciencia o trance; las bandas Theta (θ) aparecen durante el sueño superficial e hiperventilación, y se caracterizan por aumentar en adultos sobre los 60 años en regiones temporales; las bandas Alfa (α), asincrónicas, se localizan en regiones parieto-occipitales, se atenúan o bloquean por apertura ocular o

atención visual, etc, y se ha observado que sufren un enlentecimiento en senescentes; las bandas Beta (β), sincrónicas, se localizan de preferencia en áreas anteriores y habitualmente aumentan con la edad; las bandas Gama (γ), involucradas en actividad mental superior (percepción, conciencia) (Rowan J. y col, 2004).

Historia de Estudios electroencefalográficos en personas tratadas con nootrópicos.

El desarrollo de drogas nootrópicas han sido utilizadas en el tratamiento de ciertos tipos de demencia desde mediados del siglo XX. Encontramos aquí la tacrina (tetrahydroaminoacrin), que posee propiedades activadoras cognitivas que facilitan las bandas de frecuencias alfa y disminuyen las ondas lentas del EEG (Ítil T., 1966). Posteriormente, Ítil realizó un estudio utilizando EGb vía oral, donde también observó una mejora de la actividad cognitiva del SNC, fundamentalmente, un incremento de las bandas de frecuencia alfa (Ítil T. y cols, 1979). Luego, utilizando nicergolina (dihydroergotoxine mesylate), se observó un aumento de estas mismas bandas de frecuencia que además se asoció a una mejora del estado de alerta (Gessner B. y cols, 1985).

EGb y sus posibles efectos benéficos en la función cerebral de pacientes con EP.

En el año 1967, los neurocirujanos alemanes Hemmer y Tzavellas publicaron el primer estudio electroencefalográfico administrando EGb de forma intraventricular y oral, en un grupo de pacientes entre los cuales dos presentaban EP. Los resultados evidenciaron una gran mejoría en el trazado electroencefalográfico (la actividad α aumenta en frecuencia y amplitud), concluyendo que todos los pacientes que consumieron EGb durante 4

semanas mejoraron su actividad cerebral por el efecto vasodilatador que tiene este fitofármaco a nivel del SNC (Hemmer R. y col, 1967).

Diamond (2000) menciona diversos estudios acerca de individuos con patologías cerebro-vasculares (insuficiencia cerebro-vascular, demencia senil y enfermedad de Alzheimer) que se les monitoriza con EEG para observar los cambios en las bandas de frecuencia posterior a la administración de EGb. Al evaluar parámetros neurofisiológicos en pacientes con insuficiencia cerebrovascular (con dosis de 120 mg/día durante 8 semanas) se pudo observar un incremento de la actividad alfa (Diamond B., 2000). En otro estudio, el suministro de 120 mg/día de EGb por 12-24 semanas a 31 pacientes con pérdidas entre leves y moderadas de memoria (mayores a 50 años de edad), evidenció un aumento en la capacidad mnésica y una disminución del voltaje y amplitud de los componentes de baja frecuencia (el grupo que llegó a la semana 24 de tratamiento evidenció las mayores reducciones, respecto al grupo que llegó a la semana 12) (Diamond B., 2000). En pacientes con probable enfermedad de Alzheimer, la asociación de una dosis oral diaria de 240 mg/día de EGb junto a una dosis oral simple de Tacrina (conocido como "activador cognitivo"), evidenció mejoras EEG respecto a Tacrina sola. Ambas sustancias demostraron inducir un incremento de la actividad alfa y un leve descenso en la actividad de las ondas delta y theta similar a la observada en sujetos jóvenes (Diamond B., 2000). Asimismo, en personas que sufrían pérdida de memoria en grado moderado, la administración de EGb en dosis de 320 a 600 mg una hora antes de la realización de un test sobre velocidad de procesamiento de información verbal y visual, evidenció mejorías significativas en la actividad del EEG (Diamond B., 2000).

Investigaciones sobre la función cerebral durante la isquemia y la reperfusión en ratas, publicado por Zhang Yun-Yi (2003), demostró que tras un proceso

inducido de isquemia cerebral global, el EGb ayuda a reestablecer el flujo cerebral post-isquémico y, por ende, a disminuir los daños celulares producidos. Por otro lado, y gracias al uso del EEG, se pudo establecer que el EGb recupera y aumenta el poder de los espectros electroencefalográficos normales tras la reperfusión, mostrando que las bandas de frecuencias medias (ondas α) son más sensibles al EGb que las de baja frecuencia (ondas β) (Yun-Yi Z. y cols, 2003).

Como se mencionó anteriormente, se han realizado diversos estudios administrando EGb con diferentes dosis menores a 240 mg/día, obteniéndose resultados controversiales (LeBars P. y cols, 2000). Sin embargo, se ha determinado que con dosis de 240 mg/día (no así con 120 mg/día), las personas con trastornos cognitivos leves a moderados mejoran significativamente su actividad electroencefalgráfica, siendo las ondas de mayor frecuencia (α , β , y θ) las que presentan mayor incremento (LeBars P. y cols, 2000).

Por lo tanto, podría ser útil administrar EGb en pacientes con EP, ya que por su efecto antioxidante (postulado como uno de los mayores causales de la aparición y progresión de esta enfermedad), por el hecho de incrementar el flujo cerebral, tener efectos anti-apoptóticos y mejorar la memoria, podría generar efectos benéficos en las alteraciones cognitivas presentadas en estos pacientes.

Para ello, la utilización del EEG como método de observación y análisis de la función de la corteza cerebral, podría mostrar si se producen cambios en las bandas espectrales o de frecuencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de Estudio

El diseño de este estudio es Preexperimental

Variables

- Actividad cerebral
- Función Cognitiva
- Función Motriz

Definición Conceptual

- Actividad cerebral: se refiere a bandas de frecuencia: (medida continua de la actividad cortical expresada en señales eléctricas o Potenciales) que se registran desde la corteza cerebral a través del EEG. Se observan cinco bandas espectrales importantes para el análisis clínico: bandas Delta (0.5 - 4 Hz), Theta (4 - 8 Hz), Alfa (8 - 12 Hz), Beta (12- 30 Hz) y Gama (30 - 40 o más Hz) ubicadas en diferentes áreas de la corteza cerebral.
- Función Cognitiva: se refiere a la función cognitiva global presentada por los pacientes. Esta involucra: orientación temporo-espacial, atención, cálculo, lenguaje, concentración y abstracción.

- Función Motriz: se refiere al compromiso clínico de los pacientes observado a través de síntomas motores en pacientes con EP (como temblor de reposo y bradicinesia).

Definición Operacional

- Actividad Cerebral: sus cambios se medirán a través de un EEG digital que indica si existen variaciones en la localización y en el porcentaje de las diferentes bandas de frecuencia.
- Función Cognitiva: medida a través de los cambios en las puntuaciones de los Test cognitivos (MMSE, Subescalas de Retención de dígitos y Semejanzas del W.A.I.S).
- Función Motriz: medida a través de los cambios en las puntuaciones del Test Motor (Ítem Motor del UPDRS).

Variables Desconcertantes

- Consumo de otros fármacos activadores cerebrales.
- Consumo de fármacos inhibidores cerebrales.
- Menor o mayor consumo diario de EGb, con respecto al indicado por el protocolo.
- Inicio de un nuevo tratamiento farmacológico durante el proceso de investigación.

Población de Estudio

Se compone de 86 pacientes registrados en la Liga Chilena Contra el Parkinson. Se escoge a 7 pacientes con diagnóstico de EP, el fue realizado entre los 53 y 65 años.

Criterios de Inclusión

- Personas con diagnóstico de EP (de acuerdo a criterios del UKPDSBB (Banco de Cerebros de la Sociedad de Parkinson del Reino Unido).
- Personas con alteración de la función cognitiva.
- Personas mayores de 50 años y menores de 65 años.

Criterios de Exclusión

- Personas con alteración del sistema renal.
- Personas con alteración del sistema hepático.
- Personas que consuman fármacos antiagregantes plaquetarios.
- Personas con antecedentes de accidente cerebro vascular (ACV) y otras hemorragias.

Muestra

De los 7 pacientes, 3 de ellos decidieron participar del estudio voluntariamente y cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Sin embargo, uno decidió retirarse a los 10 días del protocolo, y un segundo paciente se incorporó tardíamente (debido a problemas con el acceso al equipo de EEG). Por lo anterior, la muestra se redujo a sólo un paciente que

completó el protocolo. Éste tiene 64 años de edad, con diagnóstico de EP el año 2002 (a los 59 años).

La muestra es no probabilística o dirigida simple, de tipo de sujetos voluntarios (Hernandez R, Fernandez C 1998).

Instrumentos de Recolección de Datos

- EEG de control: inicial, a las dos semanas y al final del tratamiento.
- Ficha de registro de los pacientes
- Batería de Test: MMSE (anexo 6), Subescala de Semejanzas y Subescala de retención de dígitos del W.A.I.S., UPDRS (anexo 3).

Recursos Humanos:

- Paciente con diagnóstico de EP.
- Tecnólogo médico que realiza el examen electroencefalográfico.
- Neurólogo que analice los resultados del EEG.
- Psicólogo que realiza test cognitivos.

Recursos Físicos:

- Equipo de EEG
- Cápsulas blandas con EGb estandarizado.
- Fotocopias fichas de evaluación
- Artículos de Escritorio

Procedimiento

La elección del paciente con EP fue realizada en base a su diagnóstico médico (realizado de acuerdo a criterios del UKPDSBB) y los criterios de inclusión.

Posteriormente se le entregó un díptico explicativo sobre las principales características de la EP y sobre el EGb (anexo 7). Luego se le explicó en que consistía el programa, informándole la duración del tratamiento, los posibles riesgos que éste involucra, la dosificación diaria y el tiempo de administración (anexo 8). Por último, se le respondió todas sus interrogantes.

Como el estudio se realiza en personas, contó con la aprobación del comité de ética del Instituto Psiquiátrico de Santiago (anexo 9). La participación se hizo efectiva una vez que el apoderado firmó el consentimiento informado (ya que este paciente presentaba gran compromiso cognitivo) (anexo 10).

A continuación comenzó el tratamiento, que consistió en la administración vía oral de EGb durante 43 días. La dosificación fue aumentando o disminuyendo paulatinamente (al comienzo y al final del tratamiento respectivamente) para evitar posibles efectos adversos. La dosificación diaria durante el programa se dividió de la siguiente forma:

- Días 1 al 4: 1 cápsula por día (80 mg/día de EGb).
- Días 5 al 8: 2 cápsulas por día (160 mg/día de EGb).
- Días 9 al 35: 3 cápsulas por día (240 mg/día de EGb).
- Días 36 al 39: 2 cápsulas por día (160 mg/día de EGb).
- Días 40 al 43: 1 cápsula por día (80 mg/día de EGb).

El paciente ingirió cada cápsula inmediatamente después de las comidas. El consumo de una cápsula al día fue realizado después del desayuno, luego al desayuno y almuerzo (2 cápsulas diarias) y por último, al desayuno, almuerzo y cena (3 cápsulas diarias).

Por otro lado, se le realizó tres controles de EEG para medir su actividad cerebral, el primero antes del inicio de la terapia farmacológica, el segundo el día 23 (a los 15 días con dosis de 240 mg/día) y finalmente el día 38 (a los 30 días con dosis de 240 mg/día). Además se le aplicó una batería de test de evaluación clínica cognitiva y motora, que determinan funciones ejecutadas por la corteza cerebral frontal, complementando así los resultados del EEG.

Todos los controles electroencefalográficos y cognitivos fueron realizados en el mismo horario (15:00 y 15:30 hrs. respectivamente). Además, la aplicación de los test fueron realizados por el mismo evaluador.

Recolección de datos

- EEG: Los datos se obtendrán mediante el programa computacional entregado por el equipo de EEG (Galileo Sirius Esaote Biomédica de 16 Canales). Montaje de los electrodos con derivaciones doble banana, transversal y monopolar. Sistema estándar 10-20, velocidad 1.5 cm/seg. Este método utiliza el análisis cuantitativo usando la transformada de Fourier que cuantifica el EEG por medio de análisis espectral y representación topográfica en forma de mapas de bandas de potencia e histogramas de frecuencias promedio.
- Batería de Test: El paciente se sometió a las siguientes baterías de evaluación cognitiva y motora:

- MMSE: Medición de la función cognitiva global, compuesta por orientación espacial, fijación (recuerdo inmediato), atención-cálculo, recuerdo diferido y lenguaje (denominación, repetición, órdenes, lectura, escritura y copia). El puntaje máximo (30 puntos) nos indica Normalidad del paciente (anexo 6).

- Subescala de Retención de Dígitos del W.A.I.S.: Medición de la atención selectiva y concentración. El puntaje máximo (17 puntos) nos indica Normalidad del paciente (anexo 11).

- Subescala de Semejanzas del W.A.I.S.: Medición de la función ejecutiva y abstracción. El puntaje máximo (26 puntos) nos indica Normalidad del paciente (anexo 12).

- Ítem de Estado Mental, Conducta, Humor del UPDRS: Medición clínica del compromiso del paciente en estos aspectos (anexo 3). El puntaje máximo (16 puntos) indica máximo deterioro.

- Ítem de Actividades de la vida Diaria del UPDRS: Medición clínica del compromiso en esta área (anexo 3). El puntaje máximo (52 puntos) indica máximo deterioro.

- Ítem Motor del UPDRS: Medición clínica del compromiso motor del paciente. Esta herramienta sirve para evaluar la progresión de la EP y no se ajusta en rangos que clasifiquen según puntuación (anexo 3). El puntaje máximo (108 puntos) indica máximo deterioro.

RESULTADOS

Adherencia al tratamiento

El paciente 1 (P.A.) completó el programa. Los resultados parciales de los otros 2 pacientes, se encuentran en el anexo 13.

EEG del Paciente

- Primer control: evidencia que la mayoría de las bandas de frecuencia de la región frontal de la corteza se encuentran en rangos de baja frecuencia (52% ondas delta y 24% ondas theta) (Fig. I). Las bandas de mayor frecuencia están presentes en un 8% las alfas y en un 6% las beta (Fig. I).

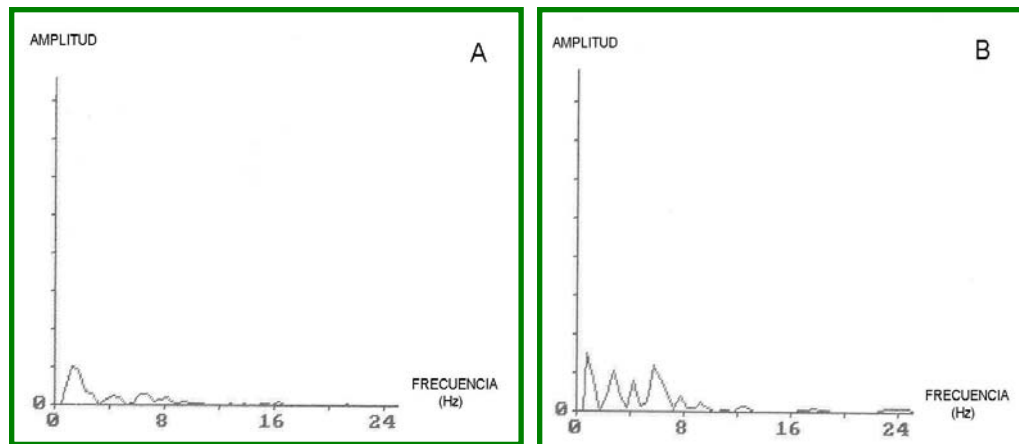


Figura I: Histogramas de Actividad Cerebral Frontal expresada en Bandas de Frecuencia del primer control. A: Frontal derecha; B: Frontal Izquierda.

- Segundo control: las bandas de frecuencia lentas fueron predominantes (75% ondas delta, 5% ondas theta, 4% ondas alfa y 4% ondas beta) (Fig. II).

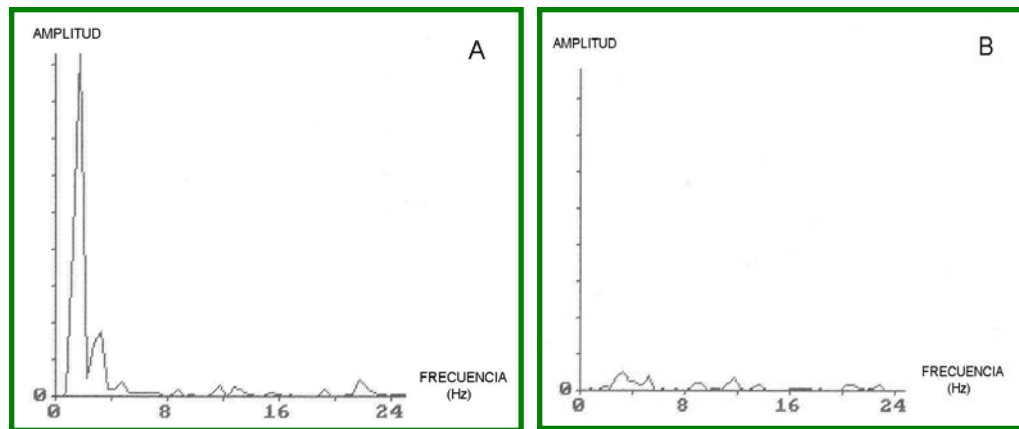


Figura II: Histogramas de Actividad Cerebral Frontal expresada en Bandas de Frecuencia del segundo control. A: Frontal derecha; B: Frontal Izquierda.

- Tercer control: las bandas lentas delta se encontraron en un 35% y las bandas theta en 20% (Fig. III). Por otra parte las ondas alfa se presentaron en un 16% y las beta en un 12% (Fig. III).

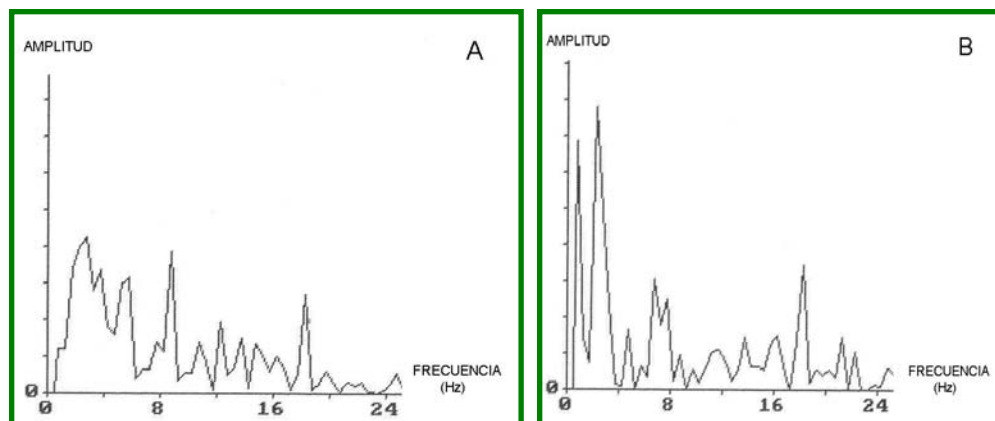


Figura III: Histogramas de Actividad Cerebral Frontal expresada en Bandas de Frecuencia del tercer control. A: Frontal derecha; B: Frontal Izquierda.

Pruebas Motoras y Cognitivas del Paciente

- Estado clínico:
 - Clasificación de Hoehn y Yahr: el paciente se encuentra en el Estadio V, el nivel más avanzado de la EP (anexo 2).
 - UPDRS: el paciente no evidenció cambios significativos en el Ítem de Estado Mental, Conducta y Humor, ni tampoco en el Ítem de Actividades de la Vida diaria (Tabla I). Sin embargo, el Ítem de estado Motor presentó una mejora de 8 puntos al final del tratamiento (Tabla I). Pese a esto, se encuentra muy comprometido en todos los ámbitos evaluados por este test (Tabla I).

Tabla I: Puntajes Obtenidos en la batería de test Clínicos y Motores

	UPDRS: Ítem Estado Mental, Conducta, Humor	UPDRS: Ítem Actividades de la Vida Diaria	UPDRS: Ítem Examen Motor	UPDRS Total
Control 1 Inicial	10	32	80	122
Control 2 Día 23	10	31	74	115
Control 3 Día 38	10	31	72	113

- Análisis Neuropsicológico:
 - MMSE: el paciente presentó una mejoría en la denominación de objetos, al comparar el control inicial y final (Tabla II). Sin embargo, el estado cognitivo global medido previo y posterior al tratamiento no

evidenció un cambio positivo significativo, a pesar de haberse incrementado en 2 puntos el puntaje, manteniéndose comprometidos orientación temporo-espacial y el recuerdo inmediato y el diferido. Además presentó problemas para realizar órdenes simples y un compromiso en la escritura, lectura y en el cálculo (Tabla II).

- Sub-escalas del W.A.I.S.: producto del severo deterioro orgánico cerebral que presenta, estas herramientas no pudieron ser aplicadas por la complejidad que significan para el paciente (Tabla II).

Tabla II: Puntajes obtenidos en la batería de test Cognitivos

	MMSE	W.A.I.S. Retención de dígitos	W.A.I.S. Semejanzas
Control 1 Inicial	2	-	-
Control 2 Día 23	4	-	-
Control 3 Día 38	4	-	-

DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos en el paciente, podemos tener un primer acercamiento a los posibles efectos benéficos que tendría el EGb en pacientes con EP.

Por un lado, el equipo de electroencefalografía nos permitió observar cambios en la actividad eléctrica de la corteza frontal, efecto atribuido a la administración de un mes de 240 mg/día de EGb en el paciente. Así, al comparar el primer control de EEG con el tercero, las bandas de frecuencias bajas delta y theta disminuyeron de un 52% a un 35% y de un 24% a un 20% respectivamente. Además se observó similares resultados con las bandas de frecuencias más altas alfa y beta, que aumentaron de un 8% a un 16% y de un 6% a un 12% respectivamente. Estos cambios generados en un corto período de tiempo con EGb, se podrían deber al efecto vasodilatador del SNC (como lo observaron por primera vez los neurocirujanos alemanes Hemmer y Tzavellas en el año 1967) (Hemmer R. y col, 1967). Asimismo, diversos estudios en otras patologías que involucran alteraciones cognitivas leves a moderadas, también han demostrado mejorías en la actividad eléctrica cortical, modificando las bandas de frecuencia lentas a rápidas (Diamond B., 2000; LeBars P. y cols, 2000). Por lo tanto existiría concordancia con lo observado en el paciente de este estudio.

Por otro lado, no es comparable la actividad cerebral de los 15 días con los otros controles de EEG, ya que en esta oportunidad el paciente se encontraba durmiendo (la actividad cerebral es diferente en un estado vigil que durante el sueño, siendo predominantes las ondas de frecuencia lentas en este último).

Por ende, era de esperar que en este segundo control, existiera supremacía de ondas lentas (75% delta y 4,74% theta). La realización de este registro en un estado de sueño, se debió a que el paciente presentó un constante temblor de reposo, transformándose en ruido para la medición electroencefalográfica, por lo que ésta se realizó durante el sueño.

Además de los cambios en la actividad cerebral frontal, observamos mejoría sintomática en el paciente a través de las pruebas clínicas cognitivas y motoras. Con respecto a los cambios de síntomas motores, el paciente disminuyó 8 puntos (de 80 puntos en el primer control a 72 puntos en el tercer control) en el ítem motor del UPDRS, basado en la reducción del temblor de reposo y rigidez. Esto concuerda con un estudio en modelo de EP efectuado en ratas, donde se compararon tres grupos: 1: control, 2: L-dopa, 3: L-dopa más EGb. Los resultados mostraron que la conducta rotacional (sintomatología motora expresada en ratas con modelo de Parkinson) fue mayor en el grupo 2, seguido por el grupo 3 y luego el 1 (Fei C. y cols, 2003). Esto nos lleva a concluir que las alteraciones motoras que presenta la EP disminuiría con EGb (ya sea en ratas como en el paciente). Conclusiones similares obtuvieron en un estudio realizado para determinar los posibles efectos del EGb a nivel motriz en modelos de ratas con EP. Al grupo experimental se le administró diferentes dosis de EGb y se comparó con el grupo control. Los resultados mostraron que las ratas con EGb mejoraron su conducta motriz (calidad y cantidad de los pasos) de manera dosis dependiente (a mayor dosis mejor respuesta motora) (Kim M. y cols, 2004; Lee E. y col, 2007).

Por otro lado, la aplicación del tercer control del test de análisis neuropsicológico MMSE, evidenció una leve mejoría de la función cognitiva global (al existir cambios en la denominación de objetos) en comparación con

el control previo a la administración de EGb. Sin embargo, la Subescala de Retención de Dígitos del W.A.I.S. y la Subescala de Semejanzas del W.A.I.S., no fueron útiles como herramientas de evaluación para este paciente, debido al gran compromiso cognitivo que presentaba. Por lo anterior, la aplicación de otros test atingentes a la realidad de este paciente o la ejecución del mismo pero en pacientes con menores alteraciones cognitivas, hubiese sido la solución a este dilema.

La batería de test cognitivo-motores indicaron cambios que podrían relacionarse a los observados en la actividad cerebral frontal, ya que es en ésta área donde se ejecutan funciones cognitivas (corteza prefrontal) y motoras (áreas motora, promotora y motora suplementaria), y que además recibe gran cantidad de aferencias de regiones alteradas en la EP.

Con respecto al tratamiento farmacológico actual utilizado para disminuir la sintomatología motora en pacientes con EP, tenemos que a la mayoría de ellos (incluido el paciente del estudio) se les administra levodopa como terapia de elección, debido a su gran efectividad. Sin embargo existen diversos autores que postulan que levodopa es neurotóxica, y por ende, progresaría la EP (Fei C. y cols, 2003; Lee E. y col, 2007; Lee J. y col, 2003; Marek K. y col, 2001).

Por una parte, Fanh (2004) menciona que levodopa no aceleraría la progresión de la EP. Esto, ya que en el grupo con 9 meses de administración de levodopa, el UPDRS mostró una menor progresión de la sintomatología motora, que en el grupo control. Sin embargo, en los mismos pacientes con levodopa se observó una pérdida de transportadores de dopamina (en imágenes con SPECT) (Fanh S. y cols, 2004). Por lo tanto, este trabajo no es concluyente sobre los posibles efectos neurotóxicos de levodopa. En relación

a estos resultados, estudios clínicos con varios tipos de análisis imagenológicos en pacientes con EP, no pudieron demostrar efectos tóxicos de levodopa, no así in vitro y en modelos de animales (Müller T. y col, 2004).

Los mecanismos postulados como productores de toxicidad por levodopa incluyen un efecto farmacológico sobre el transportador de dopamina que interfiere con el ligando de β -CIT (Iodo¹²³-2- β -carboximetoxi-3- β -(4-iodo fenil) tropano), reduciéndolo principalmente en el cuerpo estriado (Fanh S. y cols, 2004; Marek K. y col, 2001). Además, se ha establecido que la molécula 3-O-Metildopa (mayor metabolito de la L-Dopa), disminuye la recaptación de dopamina (Benetello P. y col, 1997; Lee J. y col, 2003), induce efectos citotóxicos vía estrés oxidativo disminuyendo el potencial de la membrana mitocondrial (probado en una cepa de células PC12, línea celular secretora de catecolaminas ampliamente usadas para estudiar mecanismos de neurotoxicidad neuronal) (Lee J. y col, 2003) e induce estrés oxidativo del DNA (Spencer J. y col, 1994). Todo lo anterior indicaría que levodopa y sus metabolitos pueden producir daño en neuronas dopaminérgicas, favoreciendo la progresión de la EP

Con respecto a lo planteado anteriormente, es que no se ha podido establecer si efectivamente la levodopa es o no neurotóxica. Sin embargo, los mecanismos de toxicidad de la molécula 3-O-Metildopa que se relacionan directamente con el estrés oxidativo (aumentando la formación de ERO e inhibiendo los potenciales de membrana de las mitocondrias) (Lee J. y col, 2007) y que se postularía favorecen la progresión de la EP, podrían ser contrarrestados en cierta forma por fitofármacos con gran potencial antioxidante como lo es el EGb. Animales experimentales (con modelo de Parkinson producido con 6-OHDA) fueron sometidos a un análisis inmunohistoquímico para observar los efectos del EGb en la SNc. En el grupo

de ratas con 100 mg/kg/día de EGb se observaron mayor número de neuronas dopaminérgicas intactas que en el grupo con 50 mg/kg/día de EGb. Por lo anterior concluyeron que el tratamiento con EGb reduce significativamente los efectos neurotóxicos de la 6-OHDA, al secuestrar radicales libres liberados por esta sustancia (Fei C. y col, 2003; Kim M. y cols, 2004). Esto resulta en una disminución de la akinesia evidenciada en el modelo de EP, indicando el posible rol del EGb para el tratamiento sintomático de esta enfermedad (Kim M. y cols, 2004).

Este estudio consideró a un sólo paciente afectado con EP y su tratamiento con EGb fue de un mes, por lo que no es posible determinar si actuaría previniendo la progresión de la enfermedad. Sin embargo, sería interesante realizar un seguimiento a un número mayor de pacientes para determinar si efectivamente el EGb evita el deterioro y progresión de la EP.

Por último, hay que mencionar que debido a dificultades en el acceso a los equipos necesarios para este estudio, no fue posible realizar 3 controles adicionales al final del tratamiento (para corroborar que los resultados obtenidos sean efecto del EGb), como es sugerido para investigaciones preexperimentales con un solo caso.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados confirman que al administrar dosis de 240 mg/día de EGb por 30 días, la actividad cerebral frontal cambia (analizada con un EEG en un paciente con EP, previo y posterior al tratamiento con el fármaco), ya que las bandas de frecuencias lentas (delta y theta) disminuyen y las ondas rápidas (alfa) aumentan.

Clínicamente, se evidencia una leve mejoría en el dominio de la función cognitiva de denominación de objetos y una disminución de la sintomatología motora expresada por el paciente (temblor de reposo y rigidez).

PROYECCIONES

Actualmente no hemos encontrado información en la literatura científica sobre el tratamiento con EGb en pacientes que sufren EP, por lo que al ser este un estudio original, sirve de base para generar nuevos proyectos al respecto.

Por otro lado, es necesario aumentar la cantidad de pacientes, para tener una muestra significativa que avalen nuestros positivos resultados.

Además, sería importante realizar estudios de seguimiento, para determinar la efectividad farmacológica del EGb como tratamiento complementario en pacientes con EP, que tendría como objetivo, evitar la aceleración de la neurodegeneración del SNC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alarcos C., P. Maier, E. Pöppel. 2003. Effects of *Ginkgo biloba* on Mental Functioning in Healthy volunteers. Arch Med Res **34**: 373-381

Benetello P., M. Furlanut, M. Fortunato. 1997. Levodopa and 3-O-metildopa in cerebrospinal fluid after levodopa-carbidopa association. Pharmacol Res **35**: 313- 315

Clark C., Glosser M. 1994. Dementia associated with Parkinson's disease. In Neurobase. Arbor Publishing. LaJolla

DeFeudis F., K. Drieu. 2000. Ginkgo biloba Extract (EGb 761) and CNS Functions Basic Studies and Clinical Applications. Current Drug Targets **1**(1): 25-58

Diamond B., S. Shiflett, N. Feiwel. 2000. *Ginkgo biloba* extract: Mechanisms and clinical indications. Arch Physical Med Rehabil **58**: 1-11

Fahn S., D. Oakes, K. Kieburtz, A. Rudolph, A. Lang, W. Olanow, C. Tanner, K. Marek. 2004. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. N Engl J Med **351**: 2498-2508

Fei C., S. Shenggang, T. E-tang. 2003. Experimental Study on Inhibition of Neuronal Toxic Effect of Levodopa by *Ginkgo biloba* Extract on Parkinson Disease in Rats. J Huazhong Univ Sci Technol **23**(2): 151-153

Ferreri F., C. Agbokou, S. Gauthier. 2006. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *Can. Med. Assoc. J.* **175**(12): 1545- 1552

Gessner B., A. Voelp, M. Klasser. 1985. Study of the Long-term Action of a *Ginkgo biloba* Extract on Vigilance and Mental Performance as Determined by Means of Quantitative Phasrmaco-EEG and Psychometric Measurements. *Arzneimittel-Forsch* **35**: 1459-1465

Hemmer R., O. Tzavellas. 1967. Zur cerebralen Wirksamkeit eines Pflanzenpräparates aus *Ginkgo biloba*. *Arzneimittelforsch* **35**: 491-493

Hernandez R., Fernández C, Baptista P. 1998. Metodología de la Investigación. 2ª Edición. Editorial Mc Graw-Hill. México

Huang C., C. Tang, A .Fegin, M. Lesser, Y. Ma, M. Pourfar, V. Dhawan, D. Eiderberg. 2007. Changes in network activity with the progression of Parkinson´s disease *Brain. J Oxford.* **130**: 1834-1846

Itil T., M. Fink. 1966. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J Nerv Mental Dis.* **143**(6):492-507

Itil T., K. Itil. 1995. Quantitative EEG brain mapping in psychotropic drug development, drug treatment selection, and monitoring. *Am J Ther* **2**: 359-367

Itil T., C. Soldatos, M. Bozak, E. Ramadanoglu, G. Dayican, V. Morgan, G. Menon. 1979. Cerebral-activating (EEG) properties of two inverse agonists and of an antagonist at the benzodiazepine receptor in the rat. *Curr Therap Res.* **26**: 525

Jannsens D., J. Remacle, K. Drieu, C. Michiels. 1999. Protection of mitochondrial respiration activity by bilobalide. *Biochem Pharmacol* **58**(1): 109-119

Kim M., J. Lee, W. Lee, S. Kim. 2004. Neuroprotective effect of *Ginkgo biloba* L. extract in a rat model of Parkinson's disease *Phytother Res* **18**: 663-666

Kristoikova Z., J. Klaschka. 1997. In vitro effect of Ginkgo biloba extract (EGb 761) on the activity of presynaptic cholinergic nerve terminals in rat hippocampus. *Dement Geriatr Cogn Disord* **8**(1): 43-48

LeBars P., J. Kastelan. 2000. Efficacy and safety of a *Ginkgo biloba* extract. *Public Health Nutr.* **3**(4A): 495-499

Lee E, H. Chen, J. King, O. Charton. 2007. The rol of 3-O-Metildopa in the side effects of L-dopa. *Neurochem Res* *Neurochem Res* (En prensa)

Lee J., Y. Kim, S. Yin. 2003. Aggravation of L-Dopa induced neurotoxicity by tetrahydropapaveroline in PC12 cells. *Biochem Pharmacol.* **66**: 1787-1795

Levy M., B. Koeppen, B. Stanton. 2006. Berne Y Levy Fisiología. Cuarta Edición. Editorial Elsevier. España. Capítulo 9

Marek K., R. Innis, C. Van Dyck. 2001. [¹²³I]β-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* **57**: 2089-2094

Masterman D., Swanberg M. 2003. Hand Book of Dementia: psychological, neurological, and psychiatric perspectives. Editorial John Wiley & Sons. Capítulo 3

Muller T., H. Hefter, R. Hueber, W. Jost, K. Leenders, P. Odin, J. Schwars. 2004. Is levodopa toxic?. J Neurol **251**(Suppl 6): VI/44- IV/46

Ramassamy C. 2006. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets. European Journal of Pharmacology **545**: 51-64

Rowan J., E. Tolunsky. 2004. Conceptos Básicos sobre EEG. Editorial Elsevier. España

Sagar H. 2003. The Parkinson's disease handbook. 3rd edition. NY: Marcel Dekker, Inc. 381–405

Siddique M., F. Eddeb, D. Mantle, A. Mendelow D. 2000. Extract of *Ginkgo biloba* and *Panax ginseng* protect brain from free radical induced oxidative damage in vitro. Acta Neurochir **76**: 87-90

Spencer J., A. Jenner, O. Aruoma. 1994. Intense oxidative DNA damage promoted by L-dopa and its metabolites. Implications for neurodegenerative disease. FEBS Lett **353**: 246.-250

Stromgaard K., D. Saito, H. Shindou, S. Ishit, T. Shimizu, K. Nakanishi. 2002. Ginkgolide derivatives for photolabeling studies: preparation and pharmacological evaluation. J Med Chem **45** (18): 4038-4046

Suchowersky O., S Furtado. 2006. Parkinson disease. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. USA. 15-41

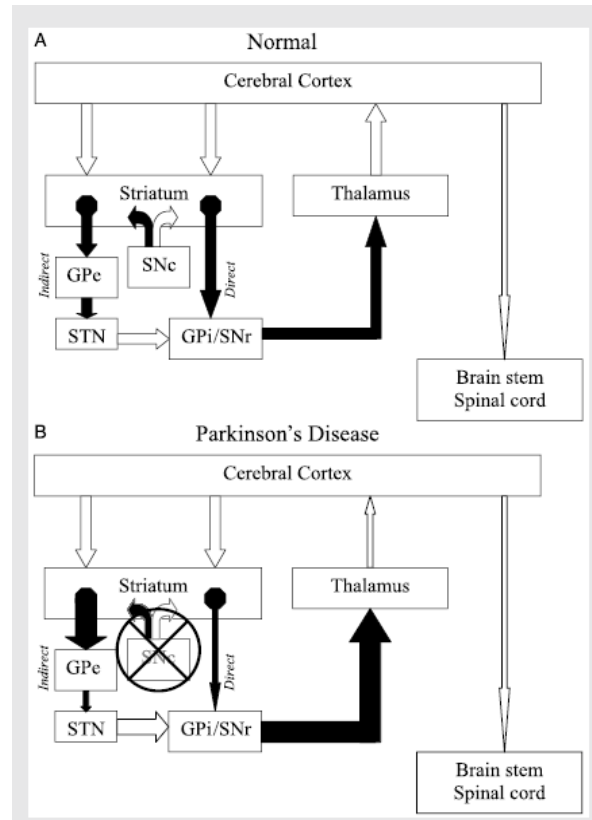
Topp S., W. Knoefel, S. Schutte, S. Briloff, X. Rogiers, M. Gubdlach. 2001. *Ginkgo biloba* (EGb 761) improve microcirculation after warm water ischemia of the rat liver. *Transplant Proc.* **33**: 979-981

Yao Z., K. Drieu, V. Papadopoulus. 2001. The *Ginkgo biloba* extract EGb 761 rescues the PC12 neuronal cells from β -amyloid-induced cell death by inhibiting the formation of β -amyloid-derived diffusible neurotoxic ligands. *Brain Res.* **889**: 181-190

Yun-Yi Z., Li. Pei-Fen, Li. Duan. 2003. Effect of *Ginkgo biloba* leaf extract on electroencephalography of rat with cerebral ischemia and reperfusion. *Acta Pharmacol Sin.* **24**(2): 157-162

ANEXOS

1. Conectividad de Ganglios Basales: Vía directas e indirecta.



A: Vía directa e indirecta; B: Conectividad alterada en EP
 (Oksana Suchowersky and Sarah Furtado)

2.- Clasificación de Hoehn y Yahr.

ESTADIO	SIGNOS Y SÍNTOMAS
I	Signos y síntomas en un solo lado, síntomas leves, síntomas molestos pero no incapacitantes, presencia de síntomas con temblor en alguna extremidad, amigos notan cambios en la postura, expresión facial y marcha.
II	Síntomas bilaterales, mínima discapacidad, la marcha y la postura están afectadas.

III	Significante enlentecimiento de los movimientos corporales, dificultad para mantener el equilibrio tanto de pie como al andar, disfunción generalizada moderadamente severa.
IV	Síntomas severos, todavía puede andar cierto recorrido, rigidez y bradicinesia, no puede vivir solo, el temblor puede ser menor que en los estadios anteriores.
V	Estadio caquéctico, invalidez total, no puede andar ni mantenerse de pie, requiere cuidados de una enfermera.

3.- UPDRS

1. ESTADO MENTAL, CONDUCTA Y HUMOR

Puntuación Total:

A. AFECTACIÓN INTELECTUAL

- 0 Ninguna
- 1 Leve (olvido con recuerdo parcial de algunos hechos sin otras dificultades)
- 2 Moderada pérdida de memoria con desorientación y moderada dificultad manejando problemas complejos
- 3 Severa pérdida de memoria con desorientación temporal y a menudo espacial, severa dificultad con los problemas
- 4 Severa pérdida de memoria con orientación sólo para personas; incapaz de juzgar o resolver problemas

B. TRASTORNO DEL PENSAMIENTO

- 0 Ninguno
- 1 Sueño intenso
- 2 Alucinaciones Abenignas@ con retención de las mismas
- 3 Alucinaciones más frecuentes sin retención; pueden interferir con la actividad diaria
- 4 Alucinaciones persistentes, ilusiones o psicosis florida

C. DEPRESIÓN

- 0 No presente

- 1 Períodos de tristeza o culpabilidad superiores a lo normal, nunca presentes durante más de unos días o una semana
- 2 Depresión persistente durante más de una semana
- 3 Síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, abulia, pérdida de peso)
- 4 Síntomas vegetativos con tendencias suicidas

D. MOTIVACIÓN/INICIATIVA

- 0 Normal
- 1 Menos afirmativo, más pasivo
- 2 Pérdida de iniciativa o desinterés en actitudes electivas
- 3 Pérdida de iniciativa o desinterés en la rutina diaria
- 4 Abandono, pérdida completa de motivación

2. ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA

Puntuación total:

A. LENGUAJE

- 0 Normal
- 1 Levemente afectado, sin dificultad para ser entendido
- 2 Moderadamente afectado, puede ser preguntado para repetir las cosas
- 3 Severamente afectado, se le pide frecuentemente que repita las cosas
- 4 Ininteligible la mayor parte del tiempo

B. SALIVACIÓN

- 0 Normal
- 1 Leve
- 2 Moderada-excesiva salivación, babeo nocturno
- 3 Marcado babeo

C. DEGLUCIÓN

- 0 Normal
- 1 Obstrucción rara
- 2 Obstrucción ocasional
- 3 Requiere comida blanda
- 4 Requiere intubación (sonda)

D. ESCRITURA

- 0 Normal
- 1 Levemente pequeña o lenta
- 2 Todas las palabras pequeñas pero legibles
- 3 Severamente afectada: no son legibles todas las palabras
- 4 Mayoritariamente ilegible

E. CORTAR ALIMENTOS/MANEJAR UTENSILIOS

- 0 Normal
- 1 Lento y poco hábil pero se vale solo
- 2 Puede cortar la mayoría de alimentos; para algunos necesita ayuda
- 3 Le deben cortar la comida, pero puede alimentarse sólo
- 4 Necesita que lo alimenten

F. VESTIR

- 0 Normal
- 1 Lento pero sin ayuda
- 2 Ocasionalmente necesita ayuda
- 3 Necesita considerable ayuda aunque puede hacer algunas cosas solo
- 4 Necesita ayuda completa

G. HIGIENE

- 0 Normal
- 1 Lento pero sin ayuda
- 2 Necesita ayuda con la ducha o el baño o es muy lento en el cuidado de la higiene
- 3 Necesita ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, ir al baño
- 4 Necesita ayuda completa

H. VOLVERSE EN LA CAMA/AJUSTAR LAS SÁBANAS

- 0 Normal

- 1 Lento pero sin ayuda
- 2 Puede volverse o ajustar las sábanas sólo
- 3 No puede volverse o ajustarse las sábanas sólo
- 4 Necesita ayuda completa

I. CAÍDAS SIN RELACIÓN AL**AFREEZING@ (congelamiento)**

- 0 Ninguna
- 1 Raras
- 2 Ocasionales, menos de 1 por día
- 3 Una por día (de media)
- 4 Más de 1 por día

J. AFREEZING@ AL CAMINAR

- 0 Normal
- 1 Raro, puede haber duda
- 2 Caídas ocasionales por Afreezing@
- 3 Frecuente Afreezing@, caídas ocasionales
- 4 Frecuentes caídas por Afreezing@

K. ANDAR

- 0 Normal
- 1 Leve dificultad, arrastra las piernas o disminuye el balanceo de los brazos
- 2 Moderada dificultad sin requerir ayuda
- 3 Severa afectación que requiere asistencia
- 4 No puede andar, incluso con ayuda

L. TEMBLOR

- 0 Ausente
- 1 Leve e infrecuente, no molesta al paciente
- 2 Moderado, molesto para el paciente
- 3 Severo, interfiere con muchas actividades
- 4 Marcado, interfiere con muchas actividades

M. MOLESTIAS SENSORIALES**RELACIONADAS CON EL****PARKINSONISMO**

- 0 Ninguna
- 1 Ocasionalmente tiene insensibilidad, hormigueo y leve dolor

- 2 Frecuente pero no estresante

- 3 Sensación de dolor frecuente
- 4 Dolor insoportable

3. EXAMEN MOTOR

Puntuación Total:

A. LENGUAJE

- 0 Normal
- 1 Leve pérdida de expresión, dicción, volumen
- 2 Monótono, mal articulado pero comprensible
- 3 Marcada dificultad, difícil de entender
- 4 Ininteligible

B. EXPRESIÓN FACIAL

- 0 Normal
- 1 Leve hipomimia
- 2 Leve pero definida disminución anormal de la expresión
- 3 Moderada hipomimia, labios separados parte del tiempo
- 4 Cara fija, labios separados medio centímetro o más con pérdida completa de expresión

C. TEMBLOR DE REPOSO

(1) En cara

- 0 Ausente
- 1 Leve e infrecuente
- 2 Leve y presente la mayor parte del tiempo
- 3 Moderado y presente la mayor parte del tiempo
- 4 Marcado y presente la mayor parte del tiempo

(2) En extremidad superior derecha

- 0 Ausente
- 1 Leve e infrecuente
- 2 Leve y presente la mayor parte del tiempo
- 3 Moderado y presente la mayor parte del tiempo
- 4 Marcado y presente la mayor parte del tiempo

(3) En extremidad superior izquierda

- 0 Ausente
- 1 Leve e infrecuente
- 2 Leve y presente la mayor parte del tiempo

- 3 Moderado y presente la mayor parte del tiempo
- 4 Marcado y presente la mayor parte del tiempo

(4) En extremidad inferior derecha

- 0 Ausente
- 1 Leve e infrecuente
- 2 Leve y presente la mayor parte del tiempo
- 3 Moderado y presente la mayor parte del tiempo
- 4 Marcado y presente la mayor parte del tiempo

(5) En extremidad inferior izquierda

- 0 Ausente
- 1 Leve e infrecuente
- 2 Leve y presente la mayor parte del tiempo
- 3 Moderado y presente la mayor parte del tiempo
- 4 Marcado y presente la mayor parte del tiempo

D. TEMBLOR POSTURAL O DE ACCIÓN

(1) En extremidad superior derecha

- 0 Ausente
- 1 Leve, presente con acción
- 2 Moderado, presente con acción
- 3 Moderado, presente con acción y manteniendo la postura
- 4 Marcado, interfiere con la alimentación

(2) En extremidad superior izquierda

- 0 Ausente
- 1 Leve, presente con acción
- 2 Moderado, presente con acción
- 3 Moderado, presente con acción y manteniendo la postura
- 4 Marcado, interfiere con la alimentación

E. RIGIDEZ

(1) En cuello

- 0 Ausente
- 1 Leve o sólo con actividad
- 2 Leve/moderada
- 3 Marcada, en todo el rango de movimiento
- 4 Severa

(2) En extremidad superior derecha

- 0 Ausente
- 1 Leve o sólo con actividad
- 2 Leve/moderada
- 3 Marcada, en todo el rango de movimiento
- 4 Severa

(3) En extremidad superior izquierda

- 0 Ausente
- 1 Leve o sólo con actividad
- 2 Leve/moderada
- 3 Marcada, en todo el rango de movimiento
- 4 Severa

(4) En extremidad inferior derecha

- 0 Ausente
- 1 Leve o sólo con actividad
- 2 Leve/moderada
- 3 Marcada, en todo el rango de movimiento
- 4 Severa

(5) En extremidad inferior izquierda

- 0 Ausente
- 1 Leve o sólo con actividad
- 2 Leve/moderada
- 3 Marcada, en todo el rango de movimiento
- 4 Severa

F. TOCARSE LA PUNTA DE LOS DEDOS

(1) Derechos

- 0 Normal
- 1 Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2 Moderada dificultad
- 3 Severa dificultad
- 4 Puede a penas realizarlos

(2) Izquierdos

- 0 Normal
- 1 Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2 Moderada dificultad
- 3 Severa dificultad

- 4 Puede a penas realizarlos

G. MOVIMIENTOS DE LA MANO (ABRIR Y CERRAR LAS MANOS EN RÁPIDA SUCESIÓN)

(1) Derecha

- 0 Normal
- 1 Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2 Moderada dificultad
- 3 Severa dificultad
- 4 Puede a penas realizarlos

(2) Izquierda

- 0 Normal
- 1 Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2 Moderada dificultad
- 3 Severa dificultad
- 4 Puede a penas realizarlos

H. MOVIMIENTOS ALTERNATIVOS RÁPIDOS (PRONACIÓN Y SUPINACIÓN DE LAS MANOS)

(1) Derecha

- 0 Normal
- 1 Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2 Moderada dificultad
- 3 Severa dificultad
- 4 Puede a penas realizarlos

(2) Izquierda

- 0 Normal
- 1 Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2 Moderada dificultad
- 3 Severa dificultad
- 4 Puede a penas realizarlos

I. AGILIDAD EN LA PIERNA (MOVIMIENTOS CON EL TALÓN SOBRE EL SUELO, AMPLITUD DEBERÍA SER DE 8 CM)

(1) Derecha

- 0 Normal
- 1 Leve lentitud y/o reducción en amplitud
- 2 Moderada dificultad
- 3 Severa dificultad
- 4 Puede a penas realizarlos

(2) Izquierda

- 0 Normal
- 1 Leve lentitud y/o reducción en amplitud

- 2 Moderada dificultad
- 3 Severa dificultad
- 4 Puede a penas realizarlos

J. LEVANTARSE DE UNA SILLA (CON LOS BRAZOS CRUZADOS)

- 0 Normal
- 1 Lento, puede necesitar más de un intento
- 2 Se empuja hacia arriba con los brazos o la silla
- 3 Tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda
- 4 Incapaz de levantarse sin ayuda

K. POSTURA

- 0 Normal, erecto
- 1 Levemente inclinado (podría ser normal para una persona mayor)
- 2 Anormal. Inclinado, puede que hacia algún lado
- 3 Severa inclinación con escoliosis
- 4 Marcada flexión con postura muy anormal

L. MARCHA

- 0 Normal
- 1 Anda lentamente

- 2 Anda con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión
- 3 Afectación severa, necesita ayuda frecuente
- 4 No puede andar

M. ESTABILIDAD POSTURAL (TEST DE RETROPULSIÓN)

- 0 Normal
- 1 Se recupera sin ayuda
- 2 Caerá si no se coge
- 3 Se cae espontáneamente
- 4 Imposible mantenerse de pie

N. BRADICINESIA/HIPOCINESIA

- 0 Nada
- 1 Mínima lentitud, podría ser normal
- 2 Leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos
- 3 Moderada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos
- 4 Marcada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos

4.- Características farmacológicas del EGb.



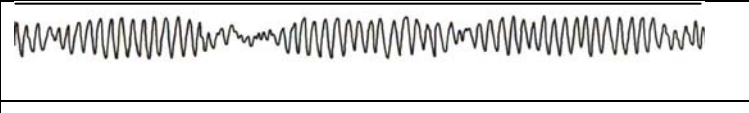
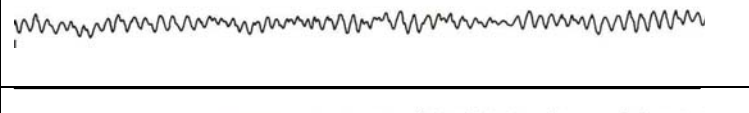

- Seguridad: el EGb es bien tolerado, en dosis usuales generalmente no registra interacciones medicamentosas. Podría existir una sinergia de acción con drogas IMAO (tendría propiedades inhibitorias sobre la enzima mono-amino-oxidasa) y drogas anticoagulantes (por tener actividad inhibidora del Factor Agregante Plaquetario). Los índices hemáticos y renales no sufren alteraciones con EGb (Diamond B., 2000). Recientemente se ha incluido el EGb estandarizado como fitofármaco aprobado por la Subsecretaría de Salud Pública, que será publicado en el Diario Oficial dentro del listado de medicamentos herbarios tradicionales.

- Reacciones Adversas: pocas han sido descritas, ya que son infrecuentes (alrededor del 4,4%) (Diamond B., 2000). Éstas incluyen: alteraciones en la piel, cefalea, insomnio e intolerancia gástrica. El uso de EGb no estandarizado ha sido señalado como causal de dichos efectos adversos.

- Farmacocinética: respecto a la excreción, el 21% de la dosis es excretada en orina y el 29% en heces. La absorción fue calculada en un 60%, mostrando la máxima concentración plasmática entre 2-3 horas post administración vía oral. La vida media fue estimada entre 2-4 horas. Un estudio realizado sobre pacientes con probable enfermedad de Alzheimer, los cambios E.E.G. fueron evidenciados a las 3 horas aproximadamente, lo cual indica una

buena absorción, distribución y penetración del producto a través de la barrera hematoencefálica (Diamond B., 2000).

5.- Bandas espectrales utilizadas en el análisis clínico.

Delta (0.5 - 4 Hz) δ	
Theta (4 - 8 Hz) θ	
Alfa (8 - 12Hz) α	
Beta (12- 30 Hz) β	
Gama (30 - 40 o más Hz) γ	

6.- Examen Mínimo del Estado Mental

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

Nombre: _____ Varón [] Mujer []
 Fecha: _____ F. nacimiento: _____ Edad: _____
 Estudios/Profesión: _____ N. Hª: _____
 Observaciones: _____

¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón-Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Arbol 0-1)		Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (0 0-1) (D 0-1) (N 0-1) (U 0-1) (M 0-1)		ATENCIÓN- CALCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Arbol 0-1)		RECUERDO diferido (Máx.3)	
DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia		Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

a.e.g. (1999)

7.- Díptico informativo sobre Enfermedad de Parkinson y EGb.



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE KINESIOLOGÍA

PACIENTES CON

ENFERMEDAD DE PARKINSON:

MÁS QUE UN PROBLEMA MOTOR



Una proporción sustancial de adultos exhibe hoy en día alteraciones de su Sistema Nervioso Central (SNC). Dentro de éstas, las patologías con mayor riesgo de padecer son la Enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer.

¿Qué es la Enfermedad de Parkinson?

Es una patología neurodegenerativa, es decir, el cerebro va perdiendo progresivamente grupos de neuronas (células cerebrales) ubicadas en diversos sitios de nuestro SNC. Se expresa principalmente por problemas motores

(en la ejecución y el control del movimiento): temblor de reposo, rigidez muscular, dificultad para iniciar movimientos, desequilibrio y falta de coordinación. Por otro lado, presenta alteraciones cognitivas, conductuales y de personalidad que van apareciendo en forma progresiva en todos los pacientes con EP.

¿Cuáles son las causas de aparición de esta Enfermedad?

Las causas de la aparición de la EP se deben a una compleja combinación de factores genéticos y ambientales (éstos en la mayoría de los casos). Por otro lado, se incluyen como causales la oxidación progresiva que sufren las neuronas y ciertas alteraciones dentro y fuera de las células que finalmente llevan a la muerte neuronal.

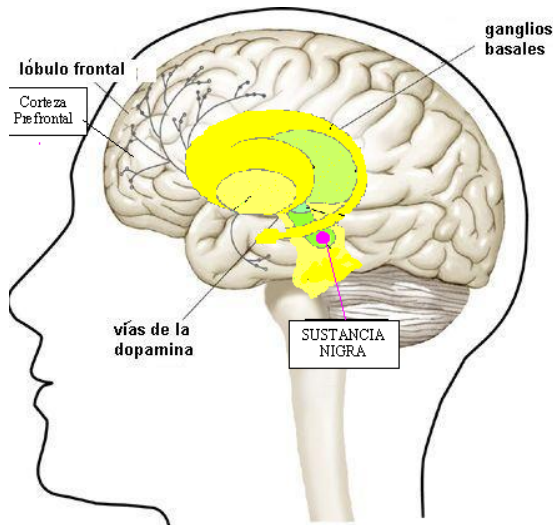
¿Cuántas personas tienen EP?

La EP es una de las patologías neurodegenerativas más comunes, con una prevalencia que se incrementa cada año; a los 40 años la prevalencia es aprox. 3 a 4 por 100.000 habitantes.

¿Qué estructuras del SNC están alteradas en la EP?

En cuanto a las alteraciones motoras, éstas involucran a los Ganglios Basales (GB), agrupación de neuronas encargadas de controlar los movimientos al interactuar con la corteza cerebral. Es así como en esta enfermedad, uno de estos ganglios llamado Sustancia Nigra Compacta, sufre la muerte de sus neuronas, fallando una de sus conexiones hacia la corteza, dando como resultado los problemas motores ya descritos. La pérdida de neuronas que incluyen estructuras cerebrales tales como: Hipotálamo, Neuronas Pequeñas de la Corteza cerebral, Núcleos basales colinérgicos, etc, dan como resultado

cambios cognitivos, conductuales y de personalidad. Las alteraciones cognitivas asociadas a la EP serían producidas principalmente por el compromiso de la corteza prefrontal.



¿Qué alteraciones cognitivas presentan los pacientes con EP?

Las dificultades cognitivas pueden estar presentes en un 50% y pueden llevar a un estado de invalidez con el tiempo. Éstas incluyen:

- Déficit en memoria
- Problemas para programación y regulación de la información sensorial.
- Problemas de atención y organización mental
- Pensamientos confusos
- Alteraciones visuales y relacionadas con el espacio en que nos movemos
- Cambios conductuales profundos.

¿Qué otros problemas están asociados a esta enfermedad?

Por otro lado, los pacientes con EP pueden presentar problemas como

depresión (estimada en un 40%), ansiedad (aproximadamente el 40%) y expresión de síntomas desagradables tales como interrupciones del sueño y somnolencia durante el día. También se han descrito alteraciones nerviosas que dan como resultado compromiso de la sensibilidad táctil (aprox. 10%). Por último, los síntomas más graves están relacionados con los nervios autonómicos, presentando problemas de distribución del flujo sanguíneo frente a cambios posturales (hipotensión ortostática), alteraciones gastrointestinales, urinarias, disfunciones sexuales y un molesto aumento de la salivación.

¿Qué tratamientos existen para mejorar los síntomas cognitivos?

Las alteraciones cognitivas y conductuales, recién fueron descritas 65 años después de ser descrita la EP y recién hace veinte años atrás estas características atraieron la atención de la comunidad médica. No existe un tratamiento médico conocido para mejorar los síntomas de demencia en pacientes con EP, sin embargo, existen estrategias para disminuir el impacto y mejorar la calidad de vida del paciente y de las personas que los rodean. Existen terapias farmacológicas paralelas que han demostrado producir mejoras en la cognición de personas normales y con enfermedades neurodegenerativas. Dentro de estas encontramos los polifenoles, fármacos naturales que poseen múltiples acciones neuroprotectoras (evitan la muerte neuronal).

¿Qué polifenoles son utilizados actualmente para tratar las enfermedades neurodegenerativas?

El extracto estandarizado de hojas de Ginkgo biloba (EGb), el cual por prevenir la oxidación celular, aumentar el flujo sanguíneo al cerebro y proteger al SNC de ciertas sustancias tóxicas, ha

demostrado ser útil en mejorar los síntomas y la progresión de enfermedades como Alzheimer y optimizar ciertas funciones cognitivas en sujetos normales. El EGb es hoy en día la hierba medicinal más prescrita en toda Alemania y una de las más comúnmente empleadas dentro de las conocidas prescripciones libres en Estados Unidos. Cientos de estudios se han realizado para evaluar los efectos de este fármaco, en modelos animales y en humanos.

¿Qué efectos adversos tienen las personas que consumen EGb?

Pocas han sido descritas, ya que son infrecuentes (alrededor del 4,4%). Éstas incluyen: alteraciones en la piel, cefalea, insomnio e intolerancia gástrica. El uso de EGb no estandarizado ha sido señalado como causal de dichos efectos adversos. Por otro lado, se han descrito 6 casos a nivel mundial, que presentaron

hemorragias subaracnoideas (hemorragia cerebral).

¿Como se puede determinar si aumenta la actividad cerebral al tomar EGb?

El electroencefalograma digital (EEG) es el método de análisis del funcionamiento del SNC más utilizado hoy en día. Además de ser útil para el diagnóstico de diversas patologías, se puede monitorizar los cambios de la actividad cerebral posterior a la administración de EGb, lo que indicaría el estado de las funciones cognitivas en el SNC.

¿Tiene riesgos el realizarse un EEG?

El procedimiento es muy seguro. Sólo en pacientes con trastornos convulsivos, es posible que las luces centelleantes o una hiperventilación (aumento de la frecuencia respiratoria) provoquen una convulsión, pero el médico está entrenado para manejar la situación y cuidar del paciente si esto ocurre.

8.- Calendario para pacientes con las indicaciones de la administración de EGb.

Nombre Paciente:

Número de Frasco:

Administración del Fármaco:

- Días 1 al 4: tomar 1 pastilla por día
- Días 5 al 8: tomar 2 pastillas por día
- Días 9 al 35: tomar 3 pastillas por día
- Días 36 al 39: tomar 2 pastillas por día
- Días 40 al 43: tomar 1 patilla por día

DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8
DÍA 9	DÍA 10	DÍA 11	DÍA 12	DÍA 13	DÍA 14	DÍA 15	DÍA 16
DÍA 17	DÍA 18	DÍA 19	DÍA 20	DÍA 21	DÍA 22	DÍA 23	DÍA 24
DÍA 25	DÍA 26	DÍA 27	DÍA 28	DÍA 29	DÍA 30	DÍA 31	DÍA 32

DÍA 33	DÍA 34	DÍA 35	DÍA 36	DÍA 37	DÍA 38	DÍA 39	DÍA 40
DÍA 41	DÍA 42	DÍA 43					

9.- Certificado Aprobación Comité ético clínico Hospital Psiquiátrico de Santiago

CERTIFICADO

El Comité de Ética del Instituto Psiquiátrico, en la sesión extraordinaria del 10 de Octubre de 2007, aprobó sin reparos el proyecto de investigación “Efectos del extracto estandarizado de *Gingko biloba* en pacientes con enfermedad de Parkinson: estudios electroencefalográficos”.

El Comité consideró, para su aprobación, el ningún riesgo que significa para los pacientes la administración de esta sustancia y el hecho que diversos estudios, particularmente los hechos en Alemania, sugieren el efecto positivo que tiene el extracto estandarizado de *Gingko biloba* en la enfermedad de Parkinson.

Prof. Dr. Otto Dörr Zegers

Presidente Comité de Ética

Instituto Psiquiátrico

Santiago, 28 de Noviembre de 2007.

10.- Consentimiento Informado



MINISTERIO DE SALUD
S.S. METROPOLITANO NORTE
INSTITUTO PSIQUIÁTRICO “DR. J. HORWITZ B.”
SERVICIO DE APOYO MÉDICO NEUROLÓGICO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO FITOFARMACOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Yo,....., de..... años;
Cédula Nacional de Identidad N°; Ficha hospitalaria N°; a

quien se me ha diagnosticado Enfermedad de Parkinson y se me ha propuesto ingresar a un programa de estudio de la acción beneficiosa para ésta enfermedad utilizando el Fitofármaco **Ginkgo biloba** por vía oral y dónde además me realizarán tres controles Electroencefalográficos.

Declaro que he recibido una explicación completa y satisfactoria sobre la enfermedad que me afecta, y sobre el tipo de tratamiento que se me ofrece.

También declaro, haber comprendido bien que con este tratamiento, se pretende mejorar algunos síntomas graves de mi enfermedad, pero eso no significa que no deba continuar con otros tratamientos que sean necesarios.

Declaro haber recibido una explicación completa de los riesgos que involucra este tratamiento que son de muy baja ocurrencia, pero pueden ser de mucha gravedad, y entre los que se incluyen: hemorragia sub aracnoídea, dolor de cabeza, náuseas.

En pleno conocimiento de lo anterior, que me ha sido explicado por mi médico tratante, dando respuesta satisfactoria a todas las preguntas que he hecho, procedo a aceptar el tratamiento que tendrá una duración de tres a ocho semanas; sus posibilidades de beneficio y sus riesgos asociados.

Declaro que me someto a este tratamiento en forma voluntaria y sin remuneración de ningún tipo, firmando a continuación,

Firma paciente.....Firma representante
legal/familiar.....

Firma médico tratante
Santiago,..... de del 2007

11.- Subescala de Retención de Dígitos del W.A.I.S.

Este subtest consta de dos partes que se pasan en forma separada:

1. Retención de dígitos en el mismo orden.
2. Retención de dígitos en orden inverso.

Administre dígitos inversos, incluso si el sujeto obtiene 0 puntos en dígitos en el mismo orden.

1. DÍGITOS EN EL MISMO ORDEN

Instrucciones: comience con el grupo I de la serie 3. Diga: *“Voy a decirle algunos números. Escuche con atención y cuando yo haya terminado, repítalos inmediatamente”*

Los dígitos deben decirse a razón de 1 por segundo. Baje el tono de la voz al decir el último número.

Si el sujeto repite correctamente el grupo I, continúe con la serie siguiente.

Si el sujeto fracasa en el grupo I, dígame los dígitos del grupo II de la misma serie y si ahora tiene éxito, prosiga con el grupo I de la siguiente serie.

Si el sujeto pide repetir los números hágalo, pero puntúelo como fracaso.

Criterio de suspensión: si el sujeto fracasa en los dos grupos de la misma serie.

Puntuación: el puntaje es igual al número de dígitos de la serie más larga repetida sin error, ya sea en el grupo I o en grupo II.

Puntaje máximo: 9

<u>Serie</u>	<u>Grupo I</u>	<u>Grupo II</u>
3	5-8-2	6-9-4
4	6-4-3-9	7-2-8-6
5	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6
6	6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7
7	5-9-1-7-4-2-8	4-1-7-9-3-8-6
8	3-8-1-9-2-6-4-7	3-8-2-9-5-1-7-4
9	2-7-5-3-6-1-3-8-4	7-4-3-9-7-2-5-6-8

Los número de serie indican en número de dígitos de cada uno de los ítems.

2. DÍGITOS EN ORDEN INVERSO

Instrucciones: comience diciendo: “Ahora le voy a decir más números peor esta vez cuando yo termine, quiero que usted los diga de atrás para adelante. Por ejemplo: si yo digo 719, ¿qué dirá usted?”

Si el sujeto responde correctamente (917), dígame: “bien, aquí hay otros más”.

Prosiga con el grupo I de la serie 3. al igual que los dígitos en el mismo orden, diga los números a razón de 1 por segundo.

Si el sujeto fracasara, dígame: “no, usted debería decir 917. Le voy a decir otros números.

Recuerde que tiene que decirlos de atrás para adelante: 348”

Si el sujeto tiene éxito ahora, prosiga con la serie 3 del grupo I: pero si fracasa en el segundo ejemplo, siga con al serie 2 del grupo I.

Criterio de suspensión: después del fracaso de los dos grupos de la misma serie.

Puntuación: en número de dígitos de la serie más larga repetida sin error en orden inverso, en cualquiera de los dos grupos.

Puntaje máximo: 8.

<u>Serie</u>	<u>Grupo I</u>	<u>Grupo II</u>
2	2-4	5-8
3	6-2-9	4-1-5
4	3-2-7-9	4-9-6-8
5	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
6	5-3-6-4-1-8	7-2-4-8-5-6
7	8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8
8	9-4-3-7-6-2-5-8	7-2-8-1-9-6-5-3

puntaje total para subtest de Retención de dígitos: la suma de los puntajes obtenidos en las dos partes (dígitosen el mismo orden más dígitos en orden inverso). Puntaje máximo: 17.

12.- Subescala de Semejanzas del W.A.I.S.

Criterio general

- 2 p. Cualquier clasificación general que sea pertinente en lo esencial, a ambos miembros del par. Respuestas abstractas.
- 1 p. Cualquier propiedad específica común a ambos términos y que constituya una semejanza relevante. Usos en común. Generalizaciones y respuestas operacionales
- 0 p. Propiedades específicas de cada miembro del par, generalizaciones no pertinentes o diferencias. Respuestas concretas.

A continuación se indican respuestas típicas y comunes. Las respuestas generalmente son precedidas por "son" o "ambas son", lo que se omite en estos ejemplos.

1. Hacha – sierra
 - 2 p. Herramientas...instrumentos para cortar...implementos para cortar.
 - 1 p. Para cortar...usados por carpinteros.
 - 0 p. Hechos de metal...tienen filo...una para aserrar y la otra para cortar...tienen manillas.
2. Chaqueta – vestido
 - 2 p. Ropa...vestimentas...vestuario...prendas de vestir
 - 1 p. Hechos de gñenero...para cubrirse...para vestirse...para ponérselos...para estar abrigado.
 - 0 p. Hechos del mismo material...son complemento...se usan juntos...tienen botones...la chaqueta abriga más que el vestido.
3. Naranja – plátano
 - 2 p. Frutas
 - 1 p. Alimento...comida...para comer...ambos crecen...contienen vitaminas...tienen cáscara...tienen el mismo color.
 - 0 p. Redondos...la misma forma...contienen calorías.
4. Perro – león
 - 2 p. Animales...mamíferos.
 - 1 p. Pertenecen a la misma especie...tienen patas...colas, pelajes.
 - 0 p. Se parecen...son peligrosos...son bravos...el león ruga y el perro ladra.
5. Huevo – semilla
 - 2 p. Embriones...gérmenes de la vida...principios de vida...reproducen aquello de lo que provienen.
 - 1 p. Reproducción...algo crece en ambos...producen...dan vida...medios de reproducción (sin mayor explicación)...los dos crean.
 - 0 p. Crecen...se pueden comer...alimento...uno viene del otro...tienen yema...son redondos.
6. Norte – oeste
 - 2 p. Puntos cardinales...direcciones.
 - 1 p. Lugares del mapa...ubicaciones...nos dicen hacia donde vamos.
 - 0 p. Distancia...ir en una u otra dirección...noroeste...ambos tienen o.
7. Ojo- oído

- 2 p. Sentidos...órganos de los sentidos...receptores de estímulos.
- 1 p. Órganos...partes del cuerpo...una capta a través de ellos...para percibir...uno adquiere conocimientos a través de ellos.
- 0 p. Necesarios...se ve con el ojo y se oye con el oído...los dos tienen orificios.
8. Aire – agua
- 2 p. Elementos necesarios para la vida...necesarios para el funcionamiento del cuerpo humano...hay que tener a ambos para vivir.
- 1 p. Elementos...tienen oxígeno...ayudan a vivir...contienen agua...medios de transporte...fluidos.
- 0 p. Productos de la naturaleza...están en todas partes...el aire se respira y el agua se toma...el agua es una sustancia y el aire es una sustancia...están en las nubes.
9. Mesa – silla
- 2 p. Muebles...mobiliarios...piezas de amoblado.
- 1 p. Objetos caseros...se encuentran en la cocina y restaurantes... se usan cuando uno come comida.
- 0 p. Complementos... mesa para comer y silla para sentarse...de madera...tienen 4 patas.
10. Poesía – estatua
- 2 p. Obras de arte...creación artística...expresión de sentimientos artísticos.
- 1 p. Hechos por el hombre...simbólicos...cosas bellas...provocan emociones...expresan una idea o emoción...son en recuerdo de algo, hacen recordar.
- 0 p. El poema describe la estatua...se le hacen poemas a las estatuas...no tienen vida...son hechos por gente famosa...uno lee el poema y contempla la estatua...a la gente les gusta.
11. Elogio – castigo
- 2 p. Medios disciplinarios...métodos de motivación...estímulos para influenciar la conducta...métodos de crítica...refuerzos.
- 1 p. Para enseñar a la gente...para expresar la actitu de uno...modos de obtener que se hagan las cosas...se usan en la gente para obtener algo.
- 0 p. Benefician a la gente...son contrarios...uno es premio y el otro castigo.
12. Madera – alcohol
- 2 p. Sustancias orgánicas...hidrocarburos.
- 1 p. Los dos queman...arden...se usan en la industria...se usan como combustible...tienen carbón...contienen hidrógeno y oxígeno.
- 0 p. Son productos del árbol...el alcohol se saca de la madera...son útiles.
13. Mosca – árbol
- 2 p. Seres vivientes...cosas vivas.
- 1 p. Respiran...crecen...necesitan alimento...creadas por la naturaleza...necesitan sol para vivir...tienen vida.
- 0 p. La mosca se posa en el árbol...en las alas...las moscas tienen alas y los árboles ramas...son portadores de gérmenes...la mosca es chica y el árbol grande...son útiles para el hombre...los dos están en movimiento...los dos se mueven en el viento.

13.- Resultados Parciales de Pacientes 2 y 3.

EEG

- Paciente 2 (R.B.): el Control inicial muestra un predominio de las bandas de frecuencia lentas (67% ondas delta y 18% ondas theta) y las bandas altas estuvieron presentes en un 12% alfa y 2% beta. En el segundo control, se observó una disminución de los porcentajes en las bandas de frecuencia bajas (49% ondas delta y 17% ondas theta). Por otro lado, se observó un aumento de las bandas de frecuencia alfa (25%) y beta (4%).
- Paciente 3 (F.C): el control inicial muestra un predominio de bandas de frecuencia lentas (ondas delta 78% y theta 11%), siendo las bandas rápidas un 6% alfa y 1% beta.

Batería de test Cognitivos y Motores

- Paciente 2 (R.B.):
 - Análisis Neuropsicológico: El MMSE evidencia que el estado mental global no presenta signos de deterioro, encontrándose en un nivel normal. Se mantuvo una adecuada orientación temporo-espacial, un preservado recuerdo inmediato y referido, sin presentar compromiso en la escritura, lectura y cálculo. Además, se evidenció un nivel de denominación de objetos dentro de los rangos esperados para su edad, un nivel normal en la ejecución de órdenes simples, repetición de frases y en la copia de un diseño gráfico. La sub-escala de Semejanzas del test de W.A.I.S. evidenció una leve mejoría en la abstracción y en las funciones ejecutivas (Tabla 8). Por otro lado, la sub-escala de Dígitos del test de W.A.I.S. evidenció que se mantuvo un notable compromiso en la atención selectiva y en la concentración.
 - Estado clínico: el paciente se encuentra en el Estadio II de Hoehn y Yarhr, un nivel de compromiso inicial en la EP. Los ítems del UPDRS evidencian que el estado clínico del paciente se mantuvo, presentando un compromiso leve en todos los parámetros evaluados.
- Paciente 3 (F.C.):
 - Análisis Neuropsicológico: el MMSE evidencia un adecuado estado global mental, ya que se encuentran preservadas la orientación temporo-espacial y el recuerdo inmediato como

diferido. Además, no presenta dificultades en la denominación de diversos objetos ni en la ejecución de órdenes simples. Por otra parte, se observó una adecuada habilidad lectora, de escritura y reproducción de diseños gráficos. La sub-escala de Semejanzas del test de W.A.I.S. demostró un compromiso leve de la abstracción y las funciones ejecutivas. Sin embargo, en la sub-escala de Dígitos del test de W.A.I.S. se aprecia notoriamente comprometida la atención selectiva y la concentración, sumado a una deteriorada flexibilidad mental espontánea y capacidad de cálculo.

- Estado Clínico: el paciente se encuentra en el Estadio III de Hoehn y Yarhr, un nivel de compromiso avanzado en la EP. Los ítems del UPDRS evidencian que el estado clínico del paciente presenta un compromiso moderado en todos los parámetros evaluados.