

TESIS DOCTORAL
Resumen

Desde que James Parkinson en 1817 ofreciera la primera definición detallada de la patología que hoy lleva su nombre, la enfermedad de Parkinson (EP) se ha convertido en el trastorno neurodegenerativo más frecuente después del Alzheimer, afectando principalmente a la población de edad avanzada. Esta enfermedad por su prevalencia y sus diferentes modos de presentación constituye un desafío para todos los profesionales que se ven involucrados en el abordaje de la misma.

En la EP, los hallazgos fisiopatológicos más característicos se relacionan con una pérdida progresiva de neuronas productoras de dopamina localizadas en la sustancia negra pars compacta mesencefálica, lo que origina o desencadena la aparición de los síntomas clásicos de la enfermedad (temblor, rigidez, bradicinesia, alteraciones del equilibrio, alteraciones de la marcha...), comprometiendo considerablemente la capacidad ambulatoria de los sujetos que la padecen. Cada vez es más frecuente, sin embargo, asistir al desarrollo de síntomas no considerados como habituales pero que están presentes en un alto porcentaje de los enfermos. Esto es lo que ocurre con los congelamientos de la marcha (CM), también conocidos como bloqueos motores, los cuales presentan una prevalencia que oscila entre el 7%-60% en función de si estamos hablando de las primeras etapas o de las etapas más avanzadas de la enfermedad.

En la actualidad, en el tratamiento de la EP se utiliza un abordaje multidisciplinar que incluye distintas aproximaciones: la terapia farmacológica, la terapia quirúrgica y las terapias de apoyo, entre las que se encuentra la utilización de la estimulación sensorial externa (ESE) con el objetivo de facilitar la iniciación y/o el desarrollo de una actividad motora. Esta estrategia rehabilitadora, mediante la utilización de estímulos auditivos, visuales o somatosensoriales, suministrados de manera rítmica, se presenta como un recurso terapéutico importante para facilitar la ejecución de los actos motores en estos enfermos. Atendiendo al interés que ha suscitado en los últimos años la utilización de la ESE en la mejora de la marcha en los sujetos con EP, nos hemos planteado realizar un estudio cuyo objetivo principal ha consistido en determinar el efecto inmediato "in situ" de la estimulación sensorial rítmica, utilizando tres variedades sensoriales (auditiva, visual, somatosensorial), sobre los bloqueos motores y sobre la marcha en dos grupos experimentales: pacientes con EP y un grupo control (sujetos sanos). Para ello, hemos utilizado una frecuencia de estimulación del +10% de la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto, valor ensayado con éxito en estudios previos.

Nuestros resultados demuestran que la estimulación auditiva rítmica, es efectiva como terapia de apoyo para mejorar algunas de las variables alteradas de la marcha, así como para reducir el número y la media del tiempo de duración de los CM presentes en los pacientes con EP en "fin de dosis". Sin embargo, la estimulación visual y la estimulación somatosensorial, no han resultado ser efectivas en la mejora de ninguna de las variables de estudio.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, estimulación sensorial, congelamientos de la marcha.



Estimulación sensorial rítmica (auditiva, visual, y somatosensorial) en la marcha de los enfermos de Parkinson, con episodios de bloqueos motores en "fin de dosis"



ESCOLA UNIVERSITARIA
DE FISIOTERAPIA DA CORUÑA

UNIVERSIDAD DE A CORUÑA

E.U. DE FISIOTERAPIA

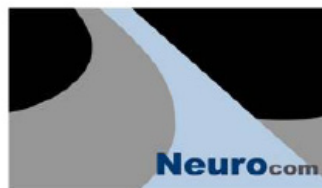
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

Programa de doctorado:

**NOVAS TENDENCIA E
APLICACIÓN NO ÁMBITO
ASISTENCIAL**

Directores:

**F. Javier Cudeiro Mazaira
Pablo Arias Rodríguez**



**Grupo de Neurociencia y
Control Motor**



Don. F. Javier Cudeiro Mazaira, Catedrático de Fisiología del Departamento de Medicina de la Universidad de A Coruña, y Don. Pablo Arias Rodríguez, Profesor Contratado Interino de Sustitución de la Universidad de A Coruña, en calidad de Directores

CERTIFICAN QUE:

La presente tesis doctoral titulada: “Estimulación sensorial rítmica (auditiva, visual y somatosensorial) en la marcha de los enfermos de Parkinson con episodios de bloqueos motores en fin de dosis”, realizada por la doctoranda Dña. SUSANA VIÑAS DIZ ha sido realizada bajo nuestra dirección.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctor por la Universidad de A Coruña.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en A Coruña, 7 de Mayo de 2009.

Fdo.: F. Javier Cudeiro Mazaira
Catedrático de Fisiología
Departamento de Medicina
de la Universidad de A Coruña

Fdo.: Pablo Arias Rodríguez
Profesor Contratado Interino
de Sustitución, de la Universidad
de A Coruña

Este trabajo ha sido realizado bajo la financiación del Ministerio de Educación y Ciencia **BFU2005.00502**, de la Consellería de Industria (Dirección Xeral I+D+i) **PGIDIT06PXIC137004PN** y de la Consellería de Educación (Consolidación de Unidades de Investigación Competitivas) **2007/0001400** de la Xunta de Galicia.

*A mi abuela y a César
por ser dos grandes pilares en mi vida*

AGRADECIMIENTOS

En la elaboración de este trabajo, como en cualquier trabajo al que se le dedican muchas horas, ha habido momentos buenos en los que uno aprende cosas nuevas, razona aspectos que nunca antes se había cuestionado, así como tiene la oportunidad de trabajar con personas con las que nunca había colaborado, aportando todo ello una riqueza y crecimiento personal muy importante. Pero no cabe duda que también existen momentos de bajón, marcados por un cierto pesimismo debido a que el tiempo pasa y uno está impaciente por ver el resultado final, resultado que no da llegado y que supone restar mucho tiempo de dedicación a los tuyos. A pesar de todo, como dice un anuncio muy actual y conocido “de lo único de lo que te vas a acordar es de las cosas buenas. ¡Estás aquí para ser feliz!”, y es así, sería muy ingrato por mi parte no acordarme de todo lo bueno que ha surgido en la elaboración de este trabajo, por ello me gustaría expresar mi gratitud y mis agradecimientos a cada uno de los sujetos participantes en este estudio, especialmente a los pacientes pertenecientes a la Asociación de Parkinson Galicia de A Coruña y de Ferrol. Todos ellos han participado de manera desinteresada, lo dieron todo a cambio de nada, sin ellos este estudio no podría llevarse a cabo. Gracias de corazón.

Agradecer a todos los miembros de Neurocom (Casto, Xurxo, Jamile, Nelson, Artur, Tania, Miguel, Carmen y Lucía) la ayuda que me han brindado, apoyándome en los momentos en los que lo he necesitado, así como aportando sus opiniones y experiencia en la elaboración de este trabajo. Especialmente agradecerle a Jamile la labor de evaluación que ha llevado a cabo en parte de las pruebas realizadas en este estudio.

Darle las gracias a Marcelo por todo su apoyo, apoyo que nunca me ha faltado en los momentos más difíciles, además de ser una persona que siempre ha estado a mi lado dando su opinión y animándome a no tirar la toalla.

Agradecer a mis directores de tesis todo el trabajo que han realizado; a Javier agradecerle que no me haya dicho que no, aceptando dirigir esta tesis, haciendo realidad una de mis metas profesionales. Así mismo, la palabra “ánimo” ha sido muy acertada y muy importante para mi en un momento de bajón pero al mismo tiempo en un momento crucial en la elaboración de este trabajo. Ese “ánimo” me ha dado fuerzas para seguir adelante y estar hoy aquí ante todos ustedes mostrando el trabajo final realizado. A Pablo agradecerle todo el tiempo que me ha dedicado, ayudándome en la recogida y análisis de los datos, así como realizando una labor de asesoramiento y corrección de todos y cada uno de los apartados de la tesis. Gracias por dedicarme todo ese tiempo a pesar de tener que restárselo a tu tiempo personal.

Gracias a todos aquellos miembros de la E.U. de Fisioterapia de A Coruña que han luchado y apostado para que todos los fisioterapeutas puedan ser protagonistas en un acto como este “Lectura de una Tesis Doctoral”.

Y no podría terminar, sin agradecer a mi familia (mi abuela y César) todo el apoyo que me han dado, aguantándome en los momentos de tristeza y desánimo, así como compartiendo conmigo los momentos más dulces y satisfactorios. Perdonarme por todo ese tiempo que no os he podido dedicar.

INDICE

	Pág.
GLOSARIO	17
Introducción	19
1- LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP).....	21
1.1- Generalidades y características de la EP	21
1.2- Etiología de la EP	24
- Factores Genéticos	24
- Factores Ambientales	25
1.3- Patogénesis de la EP.....	25
1.3.1- Estrés Oxidativo y alteración del funcionamiento mitocondrial.....	26
1.3.2- Excitotoxicidad	26
1.3.3- Apoptosis.....	27
1.3.4- Procesos inflamatorios relacionados con la muerte neuronal	27
1.4- Sintomatología y Diagnóstico de la EP.....	28
1.4.1- Sintomatología de la EP	28
→ Síntomas Cardinales o Mayores	29
→ Síntomas Secundarios o Menores.....	31
1.4.2- Diagnóstico de la EP	32
1.5- Terapias utilizadas en el abordaje de la EP.....	33
1.5.1- Terapia farmacológica.....	33
1.5.2- Terapia quirúrgica	35
1.5.3- Terapias de Apoyo	37
1.5.3.1- Fisioterapia, Terapia Ocupacional, y Logopedia	38
1.5.3.2- Intervención Neuropsicológica y/o Neuropsiquiátrica.....	38
1.5.3.3- Estimulación Sensorial Externa (ESE).....	38
1.5.3.4- Estimulación Magnética Transcraneal (EMT)	39
2- GANGLIOS DE LA BASE (GB)	39
2.1- Organización funcional de los GB	39

2.2- Función de los GB en el control del movimiento voluntario	43
3- CARACTERÍSTICAS DE LA MARCHA EN LA EP, Y LA ESTIMULACIÓN SENSORIAL EXTERNA.....	44
3.1- Alteraciones de la marcha en la EP	44
3.1.1- Alteraciones de las variables cinemáticas de la marcha en la EP	44
3.1.2- Factores que influyen en el deterioro de la marcha en la EP	46
* Asociación entre los síntomas motores y no motores.....	46
* Alteraciones de la postura y del equilibrio	46
* Ejecución de dobles tareas.....	48
* Dificultad para planificar un acto motor y gestionar la información	48
3.1.3- Alteraciones de la marcha: Congelamientos de la marcha (CM) y festinación, fenómenos asociados al riesgo de padecer caídas.....	48
3.1.3.1- Los CM en la EP	48
A- Características de los CM.....	49
→ Definición y lugar de aparición de los CM	49
→ Clasificación de los CM.....	50
→ ¿Cuándo aparecen los CM?.....	50
→ Factores que influyen en la aparición de los CM.....	51
→ Relación de los CM con otros síntomas presentes en la EP, con las fases de evolución de la enfermedad y con el tratamiento con L-dopa	51
B- Fisiopatología de los CM.....	53
→ ¿Qué ocurre a nivel encefálico cuando se producen los CM?.....	53
→ ¿Qué se detecta electromiográficamente en los CM?	55
→ ¿Qué ocurre cinemáticamente cuando aparecen los CM?	55
3.1.3.2- La festinación en la EP	56
→ Definición de la festinación y cuándo ésta aparece.....	56
→ ¿Qué ocurre cinemáticamente en la festinación?	57
→ Relación de la festinación con otros síntomas presentes en la EP, y con las fases de evolución de la enfermedad	57
3.1.3.3- Las caídas en la EP, y su relación con los CM y la festinación	57
3.2- ESE utilizada en la EP.....	59
3.2.1- Efecto de la ESE en la marcha de los pacientes con EP	59
3.2.1.a- Estimulación visual (EV)	60
→Estudios de investigación que utilizan la EV, evaluando los efectos “in situ”	61
→Estudios de investigación que utilizan la EV como terapia de apoyo	63
3.2.1.b- Estimulación auditiva rítmica (EAR).....	63
→Estudios de investigación que utilizan la EAR, evaluando los efectos “in situ”	63
→Estudios de investigación que utilizan la EAR como terapia de apoyo.....	64
3.2.1.c- Estimulación somatosensorial (ES).....	66
→Estudios de investigación que utilizan la ES, evaluando los efectos “in situ”	67

→Estudios de investigación que utilizan la ES como terapia de apoyo.....	68
3.2.2- Efecto de la ESE sobre los CM.....	68
3.2.2.a- Estimulación visual.....	69
3.2.2.b- Estimulación auditiva.....	69
3.2.2.c- Estimulación somatosensorial.....	70
Objetivos.....	73
Sujetos, Material y Métodos.....	77
4.1- Descripción de la muestra.....	79
4.1.1- Pacientes con EP.....	79
4.1.1.1- Procedencia.....	79
4.1.1.2- Criterios de Selección.....	79
4.1.2- Sujetos control.....	83
4.1.2.1- Procedencia.....	83
4.1.2.2- Criterios de Selección.....	84
4.2- Periodo de recogida de datos, Instalaciones y Material utilizado.....	85
4.2.1- Periodo de recogida de datos.....	85
4.2.2- Instalaciones.....	85
4.2.3- Material utilizado.....	85
4.2.3.1- Material utilizado para la evaluación.....	85
→ Sistema DAS-DAM.....	85
→ Plantillas de contacto incorporadas al sistema DAS-DAM.....	90
→ Pasillo en el que se realizaron las pruebas.....	91
→ Fotocélulas.....	91
→ Videocámaras.....	92
4.2.3.2- Material utilizado para la intervención.....	93
→ Sistema de Estimulación Multi-Sensorial Rítmica miniaturizado portátil (SEMSR).....	93
→ Sistema de Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea portátil (TENS MED 931 Enraf-Nonius).....	94
4.3- Protocolo.....	95
4.3.1- Pruebas Motoras realizadas.....	95
4.3.1.1- Resumen de las pruebas motoras realizadas, y orden de ejecución de las mismas:.....	96
4.3.1.2- Descripción de las pruebas motoras realizadas.....	97
4.3.2- Justificación de los parámetros y de las características de las pruebas motoras realizadas.....	99

4.3.3- Variables de estudio	105
4.3.4- Pruebas Estadísticas realizadas	106
Resultados.....	109
5.1- ESTIMULACIÓN AUDITIVA Y ESTIMULACIÓN VISUAL.....	111
5.1.1- Caracterización de la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control.....	111
A- CM	111
B- Variables cinemáticas.....	111
5.1.2- Análisis de los efectos de la <u>estimulación auditiva</u> sobre la marcha de los EP y del grupo control	114
A- CM	114
B- Variables cinemáticas.....	115
5.1.3- Análisis de los efectos de la <u>estimulación visual</u> sobre la marcha de los EP y del grupo control	118
A- CM	118
B- Variables cinemáticas.....	119
5.2- ESTIMULACIÓN SOMATOSENSORIAL.....	123
5.2.1- Caracterización de la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control.....	123
A- CM	123
B- Variables cinemáticas.....	123
5.2.2- Análisis de los efectos de la <u>estimulación somatosensorial</u> sobre la marcha de los EP y del grupo control.....	125
A- CM	125
B- Variables cinemáticas.....	127
Discusión	131
6.1- CM.....	133
6.1.1- Caracterización de los CM durante la marcha espontánea, en los protocolos de estimulación auditiva - visual y estimulación somatosensorial	133
6.1.2- Efectos de la estimulación auditiva, visual y somatosensorial sobre los CM en los EP en “fin de dosis”	134
6.2- Variables cinemáticas.....	135

6.2.1- Caracterización de las variables cinemáticas en la marcha espontánea, en los protocolos de estimulación auditiva - visual y estimulación somatosensorial	135
6.2.2- Efectos de la estimulación auditiva, visual y somatosensorial sobre las variables cinemáticas en la marcha en los EP y en el grupo control	138
A- Efectos de la estimulación <u>AUDITIVA</u>	138
B- Efectos de la estimulación <u>VISUAL</u>	142
C- Efectos de la estimulación <u>SOMATOSENSORIAL</u>	144
6.3- Facilitación de la marcha en los pacientes con EP, utilizando la ESE.....	146
6.3.1- Estimulación auditiva versus estimulación visual y somatosensorial, como estrategia para mejorar la marcha en la EP	148
Conclusiones	151
Bibliografía	155

GLOSARIO

AMS:	Área Motora Suplementaria.
ANOVA-MR:	Análisis de la Varianza de Medidas Repetidas.
AVD:	Actividades de la Vida Diaria.
BM:	Bloqueo Motor.
Cg:	Centro de gravedad.
CM:	Congelamiento de la Marcha.
COMT:	Catecol-Orto-Metil-Transferasa.
CV:	Coefficiente de Variabilidad.
CMV:	Cadencia de paso en una marcha a Máxima Velocidad.
CPL:	Corteza Premotora Lateral.
DA:	Dopamina.
EA:	Estimulación Auditiva.
EP:	Enfermedad de Parkinson, Enfermo de Parkinson.
EV:	Estimulación Visual, Estímulos Visuales.
EAR:	Estimulación Auditiva Rítmica.
ECP:	Estimulación Cerebral Profunda.
EEG:	Electroencefalograma.
EMG:	Electromiografía, Electromiográfico.
EMT:	Estimulación Magnética Transcraneal.
ESE:	Estimulación Sensorial Externa.
ES:	Estimulación Somatosensorial.
ESR:	Estimulación Somatosensorial Rítmica.
EST:	Estriado.
FOG-Q:	Freezing of Gait-Questionare.
GA:	Gastronemio.
GB:	Ganglios de la Base.
GLU:	Glutamato.
GPe:	Globo Pálido externo.
GPi:	Globo Pálido interno.
GPx:	Glutation Peroxidasa.
GSH:	Glutación.
H. TRO:	Altura trocanterea.
H&Y:	Hoehn y Yahr.
IDDC:	Inhibidor de la dopa-descarboxilasa.
IFN- γ :	Interferón gamma.
IL-1 β :	Interleucina 1 β .
IMAO-B:	Inhibidores de Monoaminoxidasa tipo B.
LEDs:	Diodos de Emisión de Luz.
MA:	Marcha con estimulación auditiva.
MMSE:	Mini Mental State Examination.
MM.II:	Miembros Inferiores.
MM.SS:	Miembros Superiores.
MP:	Marcha Preferida.
MPTP:	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.
MT:	Marcha con estimulación con TENS.
MV:	Marcha con estimulación visual.
NMDA:	N-metil D-aspartato.

NOS:	Óxido Nítrico Sintasa.
NPP:	Núcleo Pedúnculo Pontino.
NST:	Núcleo Subtalámico.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
OH:	Radical Hidroxilo.
PET:	Tomografía por Emisión de Positrones.
SEMSR:	Sistema de Estimulación Multisensorial Rítmico.
SN:	Sustancia Negra.
SNpc:	Sustancia Negra pars compacta.
SNpr:	Sustancia Negra pars reticulata.
SPECT:	Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones Simple.
TA:	Tibial Anterior.
TENS:	Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea.
TNF- α :	Factor de Necrosis Tumoral α .
UPDRS:	Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson.

Introducción

INTRODUCCIÓN

1-LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)

1.1- Generalidades y características de la EP

Según la OMS, el incremento de la esperanza de vida en los países occidentales ha producido un envejecimiento de la población con el consiguiente incremento de las enfermedades propias de las décadas más avanzadas de la vida, como es el caso de la EP.

La EP es un trastorno neurodegenerativo, crónico y progresivo caracterizado por la presencia de síntomas motores y no motores, los cuales causan diferentes grados de alteración funcional en los sujetos afectados. Los hallazgos fisiopatológicos detectan principalmente una pérdida progresiva de las neuronas productoras de dopamina (DA), localizadas en la sustancia negra pars compacta (SNpc) mesencefálica (Jankovic 2008).

Desde un punto de vista histórico, algunos síntomas característicos de la EP ya fueron detectados y descritos en la época de *Galeno e Hipócrates*, concretamente el físico griego Galeno describe “los incómodos temblores que sufrían algunos pacientes y que les hacía caminar como si estuvieran subiendo una cuesta” (Goetz 2003).

Leonardo Da Vinci en el año 1500, relata la existencia de personas que “realizaban movimientos anormales e involuntarios y que a su vez sentían una enorme dificultad para realizar las tareas que deseaban ejecutar” (Francesca Romei 1996).

En esta misma línea el doctor *Sylvius de la Boe* en el s.XVII, realizó varios estudios basándose en los diferentes temblores que presentaban algunos enfermos, un temblor que aparecía en reposo (tremor coactus), mientras que otro aparecía cuando el paciente realizaba un movimiento voluntario (tremor tremulous) (Goetz et al. 2001).

En el s.XVIII *Francois Boissier de Sauvages* añadió “que los temblores en reposo, al que él denominaba -palpitaciones- desaparecían cuando el paciente intentaba hacer algún movimiento” (Goetz et al. 2001).

Pero fue **James Parkinson** en 1817 el que ofreció la primera definición detallada de la enfermedad, a la que él denominó “parálisis agitante” y que describía como “movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular en las partes que están en reposo y que incluso provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y una forma de caminar con pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados”. Esta definición queda recogida en un tratado escrito por el propio James Parkinson, denominado “Ensayo sobre la parálisis agitante” (Parkinson 1817).

Varias décadas más tarde el reconocido fisiopatólogo francés *Jean-Marie Charcot* (1825-1893), completó la definición de la patología y la bautizó como “enfermedad de Parkinson”, en reconocimiento al trabajo olvidado de su colega británico (Teive 1998). Charcot valoró con meticulosidad a sus pacientes y no pasó por alto la rigidez que presentaban, ni tampoco que no todos los enfermos de Parkinson sufrían temblores y parálisis, fue el primer autor que identificó y señaló la diferencia entre dos síntomas

existentes en la EP, como son la rigidez y la bradicinesia, al mismo tiempo que fue el que inicialmente identificó dos fenotipos característicos de la enfermedad: acinético-rígido, y tembloroso (Charcot 1872).

Unos años más tarde, en 1919 *Konstantin Tretiakoff* descubre la parte del cerebro implicada en la enfermedad, localizándola en la sustancia negra (SN) situada a nivel mesencefálico, sustancia negra que va perdiendo pigmento a medida que las neuronas productoras de DA de esa región se van muriendo (Kapp 1992).

En 1955 *Arvid Carlsson*, (Premio Nobel de Medicina en el año 2000) demostró que el 80% de la DA del cerebro se encuentra en los ganglios de la base (Carlsson 1955).

Poco después, *Oleh Hornykiewicz* (1961) desentrañó la clave de la enfermedad, definiendo más específicamente las estructuras en las que existe un déficit de DA “una disminución de la DA en el cuerpo estriado (EST)”, aunque en esta época no se consiguió desvelar el motivo de esta disminución (Hornykiewicz 1963).

Todos los hallazgos citados anteriormente y encontrados hasta mediados del s.XX, han sido fundamentales y han influido para que en las últimas décadas se haya llevado a cabo un exhaustivo estudio de los ganglios de la base (GB), acercándonos así a un mejor entendimiento de la EP (Alexander et al. 1986, 1990; Albin et al. 1989).

Desde un punto de vista epidemiológico, la EP es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. La edad media de comienzo es de 62,4 años, es muy raro que aparezca antes de los 30 años y sólo entre el 4-10% de los casos aparecen antes de los 40 años, denominándose en este caso Parkinson precoz (Costa et al. 2001). Atendiendo a los estudios epidemiológicos consultados, la EP presenta una incidencia anual entre 110-330 casos por cada 100.000 habitantes con edad superior a los 50 años, de 1800/100.000 en individuos mayores de 65 años, y de 2600/100.000 en individuos mayores de 85 años, obteniendo una incidencia total de 18-20,5 casos por 100.000 habitantes/año (Mayeux 2003). En España están afectadas entre 70.000-110.000 personas, encontrándose la tasa de prevalencia en 180-200 casos por cada 100.000 habitantes (Artacoz-Sanz et al. 1995), aunque esto varía en función de la población estudiada.

Se estima que en todo el mundo existen unos 10 millones de personas diagnosticadas de la EP, apuntando las predicciones a que en el año 2020, serán unos 40 millones las personas que padezcan esta enfermedad (Quinn et al. 1987; Morris 2000).

Se encuentra una mayor incidencia de padecer la EP en personas que residen en el medio rural, en particular aquellos que hacen uso de agua de pozos privados, o son agricultores expuestos a pesticidas y herbicidas (Brown et al. 2006), aunque también se ha relacionado el aumento de la incidencia de padecer la EP con la exposición a determinados productos industriales y/o metales (cobre, plomo, aluminio, hierro, mercurio...).

Existe una gran variedad de patologías que comparten manifestaciones clínicas con la EP, son los denominados síndromes parkinsonianos o parkinsonismos. A grandes rasgos se puede decir que existen 4 tipos de parkinsonismos, atendiendo a las causas que lo produzcan (García Ruiz y Fontán 2000). (Ver tabla 1)

Tabla 1: Tipos de parkinsonismo**PARKINSON IDIOPÁTICO** (Representa el 85% de todos los casos)

- Enfermedad de Parkinson

PARKINSONISMOS SECUNDARIOS

- Inducidos por medicamentos
- Hemiatrofia-hemiparkinsonismo
- Hidrocefalia a presión normal o hidrocefalia no comunicante
- Hipoxia
- Infecciones: Parkinsonismo Postcefálico, Enfermedad de Priones
- Metabólicos: Parkinsonismo hipocalcémico, degeneración hepatocerebral adquirida
- Psicogénico
- Siringomesencefalia
- Traumatismos repetidos
- Tóxicas: intoxicación por MPTP , por manganeso, por disulfuro de carbono.
- Tumores
- Vasculares
- Multiinfarto
- Enfermedad de Binswanger

SÍNDROMES PARKINSONISMO-PLUS

- Parálisis supranuclear progresiva (PSP)
- Demencia por cuerpos de Lewy difusos
- Atrofia multisistémica
- Degeneración corticobasal

ENFERMEDADES HEREDO-DEGENERATIVAS

- Ceroidolifuscinosis
- Enfermedad de Gerstman-Straussler
- Hallervorden-Spatz
- Enfermedad de Huntington
- Lubag (Parkinsonismo- Filipinas)
- Citopatías mitocondriales con necrosis estriatal
- Neuroacantocitosis
- Atrofia olivopontocerebelosa familiar
- Síndromes de demencia talámica
- Enfermedad de Wilson

(García Ruiz y Fontán 2000), modificada de la publicada por Paulson y Stern (1997).

Lo que conocemos como EP también recibe el nombre de Parkinson Idiopático o Primario, y representa el 85% del total de los síndromes parkinsonianos (Stacy y Jankovic 1992). La causa de la EP idiopática es desconocida, pero se caracteriza por la degeneración de las neuronas productoras de DA de la región lateral y ventral de la SNpc situada a nivel mesencefálico, existiendo en el resto de las neuronas presentes inclusiones eosinófilas citoplasmáticas denominadas cuerpos de Lewy (Forno 1987; Muñoz 1999; Obeso et al. 2002).

En la EP, la presencia de los cuerpos de Lewy además de existir en las neuronas todavía presentes de la SNpc, aparecen diseminados en otras estructuras del sistema

nervioso, tales como los núcleos catecolaminérgicos del tronco del encéfalo (locus coeruleus y el rafe), núcleo basal de Meynert (colinérgico), núcleo pedúnculo pontino, hipotálamo, y núcleo intermedio lateral de la médula espinal (Obeso et al. 2002).

El resto de los Síndromes Parkinsonianos citados anteriormente a diferencia de la EP, tienen su origen en causas conocidas, pero en ellos se manifiestan síntomas también presentes en la EP idiopática, por este motivo es muy importante hacer un diagnóstico diferencial precoz, para poder dar un diagnóstico fiable, y definir el tratamiento que debe seguir el paciente, el cual va a influir en el evolución de la enfermedad (García Ruiz y Fontán 2000; Obeso et al. 2002).

1.2- Etiología de la EP

La EP presenta una etiología desconocida. Durante décadas desde el descubrimiento de la base patológica y neuroquímica de la enfermedad, se ha intentado explicar su etiopatogenia a través de un único mecanismo productor, definiéndolo según el momento como una causa infecciosa, metabólica, tóxica, vascular, traumática..., sin embargo es mucho más probable que el origen de la EP sea multifactorial (Olanow 1999; Obeso et al. 2002).

Para entender el origen de la EP, como en la mayoría de las enfermedades, se requiere de un *componente genético*, que sería un factor predisponente, y también de un *componente ambiental*, que sería el factor desencadenante (Obeso et al. 2002). Schapira (1999) ya agrupaba las causas de la EP en factores genéticos y factores ambientales.

- Factores Genéticos

En estos últimos años ha cobrado gran importancia la implicación de los factores genéticos en el origen de la EP, varios estudios han descrito la existencia de dos mutaciones para el gen de la proteína alfa-sinucleína que se encuentra en el cromosoma 4 y que puede ser suficiente para provocar cambios que se manifiestan en la enfermedad (Polymeoropoulos et al. 1997; Schapira 1999).

Se han descubierto otras mutaciones genéticas (gen parkin en el cromosoma 6, mutaciones en el cromosoma 7, mutaciones del cromosoma 2 (parkin 3), y mutaciones del cromosoma 4 (parkin 4)), que pueden estar involucradas en la predisposición de padecer la EP (Kitada et al. 1998; Valente et al. 2002; Bostantjopoulou et al. 2001; Bentivoglio 2001).

Posiblemente en los próximos años se descubran nuevas mutaciones asociadas a la EP con claro componente familiar, pero el verdadero reto consistirá en concretar y entender cuáles son los factores de susceptibilidad genética presentes en la mayoría de los pacientes, además de determinar cómo se transmiten esos factores (Obeso et al. 2002).

No debemos olvidar, que Schapira et al. (1989, 1990), fueron los primeros en detectar una disminución en la actividad del complejo I de la respiración mitocondrial en las células situadas en la SNpc, y postularon la posibilidad de que mutaciones de

genes mitocondriales que participan en el complejo I pudiesen estar implicados en tal alteración (Schapira 1999; Olanow y Tatton 1999).

- Factores Ambientales

Varios estudios epidemiológicos han descrito algunos factores que incrementan el riesgo de padecer la EP (Langston 1998). Concretamente Brown et al. (2006), incluyen como factores ambientales;

- Estar expuestos a pesticidas, y/o herbicidas.
- Utilizar aguas de pozos.

También se han mencionado como factores de riesgo, la exposición a productos químicos industriales y/o metales (cobre, plomo, hierro, mercurio, aluminio...) (Monte 2003; Logroscino 2005).

En los últimos años, se han descrito un importante número de toxinas exógenas relacionadas con el desarrollo de los parkinsonismos, entre las que se incluyen los disolventes orgánicos, y el monóxido de carbono (Olanow y Tatton 1999). Pero ya en los años ochenta, Langston et al. (1983) describen como un grupo de drogadictos en California, los cuales habían consumido drogas que habían sido contaminadas/tratadas en su elaboración con MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), padecieron un cuadro clínico y una lesión de la SNpc similar a la existente en la EP, pero con ausencia de los cuerpos de Lewy. Este hallazgo ha llevado a considerar al MPTP como una toxina exógena capaz de favorecer la aparición no tanto de la EP, pero sí de los parkinsonismos secundarios.

Otros autores como Ling et al. (2002), indican que existe una asociación entre algunos procesos infecciosos, incluidos los que ocurren intraútero, y el riesgo de padecer la EP.

Además cabe señalar el dato actualmente contrastado, de una menor incidencia de padecer la EP entre la población de fumadores (Hernan et al. 2001); esta disminución de la incidencia no sólo es explicable por la mayor tasa de mortalidad en esta población, sino que se sugiere la existencia de un efecto protector del tabaco y/o la existencia de factores genéticamente determinados por el hábito de fumar que produzcan una menor vulnerabilidad de lesión en la SN.

1.3- Patogénesis de la EP

En cuanto a la patogénesis de la EP, se ha postulado la existencia de un incremento del estrés oxidativo, alteraciones del funcionamiento mitocondrial, la excitotoxicidad, la apoptosis, y los procesos inflamatorios, como mecanismos generadores de la(s) disfunción(es) existentes en la EP, aunque ninguno de ellos justifica por si solo el desarrollo de la misma (Luquin y Saldine 1997).

1.3.1-Estrés Oxidativo y alteración del funcionamiento mitocondrial

El estrés oxidativo, constituye una alteración producida por un desequilibrio entre la generación de radicales libres (material de deshecho) y los sistemas antioxidantes con los que cuentan las células para catabolizar ese material de deshecho, este desequilibrio puede conducir un daño tisular irreversible (Davies 1999).

Actualmente se piensa que los radicales libres, que son moléculas inestables generadas por reacciones químicas normales, son los responsables del daño neuronal existente en la EP (Bandyopadhyay et al. 1999).

La mitocondria es la principal fuente de producción de radicales libres durante el proceso en el que se convierten los nutrientes iniciales en energía (Carreras et al. 2004; Balaban et al. 2005; Chinopoulos et al. 2006). De todos los radicales libre, el radical hidroxilo (OH) es el más dañino dado que su presencia aunque sea por una fracción de segundo, es capaz de destruir enzimas proteolíticos, alterando la permeabilidad de la membrana (Halliwell et al. 1984; Gotz et al. 1990). Frente a esta generación de radicales libres, la mitocondria presenta sus propios sistemas antioxidantes que no siempre son eficaces (Morrisey et al. 1998; Skulachev 1999; Cadenas et al. 2000; Acuña-Castroviejo et al. 2001), un déficit de antioxidantes que limpien la producción de los radicales libres provoca una pérdida de neuronas en la SNpc (Jenner y Olanow 1996). Concretamente se ha detectado una reducción de uno de los antioxidantes existentes en la SNpc, el glutatión (GSH) (Jenner y Olanow 1996).

Se conoce que la mitocondria produce óxido nítrico (Bates et al. 1995; Frandsen et al. 1996), y las concentraciones elevadas de óxido nítrico pueden producir una disfunción mitocondrial (inhibiendo el complejo I mitocondrial y produciendo una disminución en los niveles de ATP, generándose la muerte mitocondrial). Así mismo, el óxido nítrico proviene de la enzima óxido-nítrico-sintasa (NOS) mitocondrial, un aumento de este enzima contribuye al incremento del estrés oxidativo (Escames et al. 2003, 2006; López et al. 2006).

En la EP, tiene lugar una disminución del 40% de la actividad del complejo I mitocondrial en la SNpc, lo cual contribuye a la degeneración celular, a la disminución en la síntesis de ATP, y por lo tanto a un déficit en la bioenergética celular (Olanow y Tatton 1999; Greenamyre et al. 2001; Tretter et al. 2004)

Algunos estudios, indican que en la EP también existe un anormal funcionamiento en el transporte y almacenamiento de hierro, este hierro se acumula en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, lo que también contribuye a un aumento de estrés oxidativo (Kaur et al. 2004).

1.3.2-Excitotoxicidad

La excitotoxicidad se prodría definir como el proceso en el que hay una activación excesiva de los receptores del glutamato (GLU) del tipo N-metil D-aspartato (NMDA), dando lugar a la conocida “neurotoxicidad glutamatérgica” (Atlante et al. 2001).

La sobre activación de los receptores NMDA, produce un incremento de la entrada de calcio (Ca^{2+}) a nivel intracelular, que una vez que pasa al interior de la mitocondria, da lugar a una activación de los enzimas Ca^{2+} dependientes, entre ellos la óxido nítrico sintasa (NOS), generándose óxido nítrico en elevadas concentraciones. La reacción del óxido nítrico con aniones superóxido produce cantidades elevadas de peroxinitros, lo que produce una disfunción mitocondrial, disminuyendo la producción de ATP, y generándose la muerte celular debido a destrucciones estructurales en la propia célula como la ruptura de membranas, alteraciones citoesqueléticas, o alteraciones en el ADN celular (Plaitakis et al. 2000; Escames et al. 2004).

1.3.3-Apoptosis

Existen básicamente dos mecanismos por los que se produce la muerte celular:

-Necrosis: muerte por daño o agresión. La célula muere de forma drástica, no aislada, con daño directo en la membrana plasmática e inflamación del tejido circundante.

-Apoptosis: también conocida como muerte celular programada, en la que los orgánulos citoplasmáticos (especialmente las mitocondrias) se encuentran presentes, aunque están alterados morfológicamente. Para que se produzca una apoptosis es necesario la presencia de un estímulo nocivo, o un programa de muerte celular preestablecido por alguna degeneración fisiológica (como por ejemplo en el envejecimiento) (Obeso 1999).

La muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, parece estar relacionada con la activación de la vía de muerte celular programada (apoptosis) (Tatton et al. 2003; Eberhardt et al. 2003), aunque según Obeso et al. (2002), parece ser que éste no es el principal mecanismo de la muerte neuronal producida en el proceso neurodegenerativo de la EP, por lo que su papel sería secundario.

Los estímulos que pueden provocar la apoptosis pueden ser de diferente origen, aunque todos ellos parece ser que convergen en la mitocondria, utilizando para ello diferentes vías (interrupción del transporte de electrones, alteración del potencial redox celular...) (Newmeyer et al. 1994).

1.3.4-Procesos inflamatorios relacionados con la muerte neuronal

La SN es rica en microglía, comparada con otras regiones cerebrales (Lawson et al. 1990; Kim et al. 2000). Estudios postmortem en pacientes con EP, evidencian la existencia de microglía activada y citocinas en la región ventrolateral de la SNpc, así como la existencia de citocinas en el líquido cefalorraquídeo y en plasma (McGeer et al. 1988), esto sugiere que la respuesta inflamatoria podría estar involucrada en la degeneración dopaminérgica existente en la EP (McGeer et al. 1988; Greenamyre et al. 1999; McGeer et al. 2004).

Estudios epidemiológicos indican una correlación entre daños cerebrales en edades tempranas y el desarrollo de la EP posteriormente, viéndose implicados procesos inflamatorios y activación de la microglía (McGeer et al. 1988).

Otro rasgo característico de la EP, es la existencia de un aumento de citocinas (como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ), o la interleucina 1 β (IL- 1 β)) en comparación con la población sana (Hunot et al. 2003; Hartmann 2005), las cuales son potentes activadores de la NOS en los astrocitos, con el consecuente aumento del óxido nítrico, lo que produce una disfunción mitocondrial, y muerte celular debido a destrucciones estructurales en la propia célula (Hunot et al. 1999; Stewart et al. 2003).

No debemos de olvidar que los astrocitos, en condiciones normales pueden liberar factores neurotróficos y/o metabolizar la DA, eliminando los radicales libres a través de la glutatión peroxidasa (GP_x), generando un efecto neuroprotector (Desagher et al. 1996; Olanow y Tatton 1999), sin embargo, cuando existe un elevado número de citocinas, en ellos se generan altas concentraciones de óxido nítrico lo cual induce a la muerte celular (Hunot et al. 1999; Stewart et al. 2003).

Las funciones de las citocinas son múltiples y podrían tener una función crucial en la degeneración dopaminérgica existente en la EP, en esta línea se están realizando trabajos genéticos en pacientes con EP (Price et al. 2003; Schiltz y Sawchenko 2003), con el objetivo de especificar la influencia de estas sustancias en la muerte neuronal.

1.4- Sintomatología y Diagnóstico de la EP

1.4.1- Sintomatología de la EP

La EP se caracteriza clínicamente por su inicio focal, afectando principalmente a una extremidad o a un hemisferio. La evolución de la sintomatología progresa lentamente, llegando a afectar a los dos hemisferios, aunque se encuentra una mayor afectación en el hemisferio en el cual se han iniciado los síntomas (Stacy y Jankovic 1992).

Como medida en la evolución de la enfermedad se ha estipulado un empeoramiento en unos cinco puntos por año en la Escala Unificada de Valoración Clínica de la EP (UPDRS= Unified Parkinson Disease Rating Scale) (Obeso et al. 2002). Con independencia de la forma de comienzo, la mayoría de los pacientes presentan características clínicas muy similares si se les examina completamente privados de medicación al cabo de 10-15 años de evolución de la enfermedad (Obeso et al. 2002).

Autores como Jahanshahi y Marsden (2000), destacan las características especiales presentes en la sintomatología de la EP, sobre todo en las etapas iniciales de la enfermedad, puesto que no todos los sujetos desarrollan los mismos síntomas, al igual que la severidad de los mismos es muy variable, lo que dificulta a veces realizar un diagnóstico definitivo.

En la EP se distinguen dos categorías de síntomas, los Síntomas Mayores o Cardinales (todos ellos de naturaleza motora) y los Síntomas Secundarios o Menores (los cuales pueden ser motores o no motores) (Ver tabla 2). Los síntomas mayores, están presentes en un alto porcentaje de los pacientes con EP, por el contrario los síntomas menores son menos frecuentes.

Tabla 2: Sintomatología en la EP

Síntomas Mayores	Síntomas Menores
<ul style="list-style-type: none"> -Temblor -Rigidez muscular -Acinesia (ausencia de movimiento) -Bradicinesia (lentitud en la ejecución del movimiento) -Problemas de equilibrio (inestabilidad postural) -Alteraciones de la marcha 	<ul style="list-style-type: none"> -Disfonías (voz débil) -Micrografía (escritura difícil y con trazos pequeños) -Pérdida de expresividad facial -Seborrea (piel excesivamente grasa y escamosa) -Disfagia (dificultad en la deglución) -Síntomas autonómicos: <ul style="list-style-type: none"> *Hipotensión postural *Urgencia urinaria *Sudoración -Dolor -Fatiga -Disfunción cognitiva y demencia -Depresión -Trastornos del sueño -Problemas sexuales

(Jahanshahi y Marsden, 2000)

A continuación se describen los diferentes síntomas presentes en la EP:

→ **Síntomas Cardinales o Mayores (síntomas motores)**

Temblor

El temblor es el síntoma que socialmente identifica a la EP. Entre el 50-75% de los pacientes presentan el temblor como el primer síntoma de la enfermedad, sin embargo, alrededor del 15% de los pacientes no lo desarrollan nunca (Jahanshahi y Marsden 1998).

En la EP pueden distinguirse dos tipos de temblor: el temblor en reposo, y el temblor postural o de acción. El *temblor en reposo* se manifiesta a una frecuencia de 4-6 Hz, y tiende a reducirse e incluso a desaparecer cuando el enfermo de Parkinson mueve el miembro afectado. El *temblor postural o de acción* presenta una frecuencia de 5-8 Hz, y es un temblor que persiste durante la realización de los movimientos o cuando se mantiene una determinada postura (Jankovic 2003, 2008).

El número de partes afectadas por el temblor es variable de unos pacientes a otros, suele afectar a los miembros, tórax, mandíbula y labios. Con la progresión de la enfermedad el temblor puede pasar de ser unilateral a ser bilateral (Paulson y Stern 1997). El temblor se reduce cuando se está tranquilo y aumenta con el nerviosismo. En fases avanzadas de la enfermedad el temblor puede tender a desaparecer (Toth et al. 2004).

El origen del temblor podría estar en la degeneración nigroestriatal y en la desinhibición de las células “marcapasos” talámicas (Findley y Gresty 1984). Las alteraciones a este nivel aumentarían la probabilidad de descargas sincrónicas, resultando una actividad oscilatoria mantenida (Obeso et al. 2000).

Rigidez

La rigidez se define como la resistencia a los movimientos pasivos de un segmento, siendo un síntoma que puede pasar desapercibido en las primeras fases de la enfermedad. La manifestación típica de la rigidez conforme avanza la enfermedad, consiste en el mantenimiento de una postura cifótica con los miembros superiores e inferiores en excesiva flexión (Paulson y Stern 1997).

La rigidez en los músculos de la cara da lugar a una “fascie de máscara”, y cuando afecta a la musculatura de la boca da lugar a una “disartria”. La rigidez se manifiesta cuando se le pide al paciente que movilice un miembro mientras se le mueve pasivamente el otro, pudiéndose presentar una rigidez continua (*rigidez de tubería de plomo*) o en forma de sacudidas (*rigidez en rueda dentada*) (Abudi et al. 1997). La rigidez puede presentarse en cualquier región corporal, llegando a derivar en dolor.

Se cree que el origen de la rigidez está relacionado con una alteración de los reflejos de larga latencia (Tatton y Lee 1975), de hecho los pacientes presentan frecuentemente dichos reflejos aumentados (Rothwell 1994).

Bradicinesia y Acinesia

La bradicinesia se define como la lentitud en la ejecución de los movimientos, lentitud que se incrementa a medida que se prolonga la tarea. Esta lentitud afecta a todos los movimientos, pero en particular a los movimientos secuenciales, movimientos simultáneos y movimientos repetitivos (del Val 2002).

La bradicinesia se vincula con la acinesia (ausencia de movimiento) y con la hipocinesia (disminución de la amplitud de movimiento), normalmente se parte de una hipocinesia, progresando hacia una bradicinesia, y finalmente se manifiesta una acinesia (del Val 2002), sin embargo, hay autores que indican que el origen de la bradicinesia no es el mismo que el de la acinesia, puesto que hay pacientes que muestran una característica y no la otra (Jankovic 2003).

Algunos estudios indican que el origen de la bradicinesia se debe a la dificultad que presentan los enfermos de parkinson en generar una actividad muscular, requiriendo una mayor cantidad de ráfagas de activación electromiográfica para la realización del movimiento (Hallet y Khoshbin 1980).

La acinesia se caracteriza por una ausencia o pobreza en la realización de movimientos espontáneos, manifestándose en la falta de movimientos automáticos, un buen ejemplo de acinesia son los fenómenos de congelación/bloqueos que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo cobrando especial relevancia en la ejecución de la marcha.

Inestabilidad Postural

Es el último síntoma cardinal en orden de aparición, y es el resultado de una combinación de factores que incluyen cambios en el ajuste postural, y una pérdida de los reflejos posturales (Traub et al. 1980).

Alteraciones posturales como la marcada flexión de tronco, desencadenan un desplazamiento permanente del centro de gravedad (Cg) hacia delante, el cual en primer lugar va a aumentar la inestabilidad postural del paciente y en segundo lugar va a favorecer la aparición de caídas (Bel 1995; Jankovic 2003).

Diferentes autores han indicado que los desórdenes en el equilibrio se deben a las alteraciones en los reflejos posturales (Waterson et al. 1993), y a un déficit en la regulación de los canales sensoriomotores que controlan la postura, debido a una alteración existente en los GB (Bronstein et al. 1990).

Alteraciones de la marcha

Las alteraciones de la marcha son uno de los mayores problemas en la EP, y es el resultado final de la combinación de los síntomas cardinales citados anteriormente (temblor, rigidez, bradicinesia/acinesia, e inestabilidad postural) (Paulson y Stern 1997; Jankovic 2003).

La marcha parkinsoniana se caracteriza por una pérdida de balanceo de los brazos, realización de pasos de corta amplitud y arrastre de los pies al caminar, disminución de la velocidad y a veces aumento de la cadencia de paso, para recobrar el equilibrio realizan una retropulsión (realización de pequeños pasos hacia atrás) en lugar de llevar a cabo la compensación con movimientos del tronco, problemas en la ejecución de los giros los cuales no se hacen de forma continuada, falta de reflejos adecuados para la compensación de las caídas, aparición de fenómenos como la festinación y los congelamientos de la marcha (CM) (Jahanshahi y Marsden 2000).

Posteriormente, se analizará en profundidad las alteraciones de la marcha, en un apartado específico.

→ **Síntomas Secundarios o Menores** (los cuales pueden ser síntomas motores o no motores)

Los síntomas menores no están presentes en todos los pacientes con EP, algunos de ellos no son más que derivaciones de los síntomas cardinales, como por ejemplo la disfonía, la micrografía, pérdida de expresividad en el rostro (“fascies de máscara”), disfagias, y disartrias (Obeso et al. 2002). Sin embargo, también existen síntomas que no derivan de las deficiencias motoras, como por ejemplo las alteraciones del sueño, síntomas autonómicos/vegetativos (hipertensión ortostática, sudoración excesiva, urgencias urinarias), síntomas gastrointestinales (estreñimiento, incontinencia de las heces), dolor, parestesias, pérdida de peso, fatiga y seborrea. También se pueden observar síntomas neuropsiquiátricos (depresión, apatía, demencia, alucinaciones y déficits de atención (Jahanshahi y Marsden 2000).

Algunos de estos síntomas pueden ser determinantes en el diagnóstico de la EP, ya que en función del estadio en el que aparezcan se puede sospechar de esta enfermedad o de otros trastornos.

1.4.2-Diagnóstico de la EP

A pesar del avance de las técnicas de diagnóstico, incluidas las de neuroimagen, el diagnóstico de la EP sigue basándose en la evaluación clínica, ya que hasta ahora no se dispone de estudios complementarios o de marcadores biológicos que puedan reemplazar dicha evaluación (Obeso et al. 1999).

Según el UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, el diagnóstico de la EP se basa en la presencia de la bradicinesia, y otro de los síntomas mayores de la enfermedad (rigidez, temblor en reposo, e inestabilidad postural), paralelamente se debe presentar al menos tres manifestaciones clínicas de apoyo al diagnóstico, y ausencia de ciertas manifestaciones de exclusión (Ver tabla 3).

Para Sethi (2003) hace falta la presencia de al menos dos síntomas mayores para realizar el diagnóstico de la EP, sin necesidad de que uno de ellos sea la bradicinesia.

Tabla 3: Criterios de diagnóstico clínico de la EP, según el UK Parkinson's Disease Society Brain Bank

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	CRITERIOS DE APOYO (se necesitan al menos 3)
<p>-Bradicinesia (lentitud en la iniciación del movimiento voluntario, con progresiva reducción de la velocidad y amplitud en las acciones repetitivas).</p> <p>Más de uno de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rigidez muscular -Temblor en reposo (4-6 Hz). -Inestabilidad postural (no causada por alteraciones de tipo visual primario, vestibular, cerebelosa o propioceptiva). 	<ul style="list-style-type: none"> -Historia de apoplejías repetidas que deriven en progresión de características parkinsonianas. -Historia de lesiones craneales repetidas. -Historia de encefalitis. -Crisis oculóginas. -Tratamiento neuroléptico coincidente con el inicio de los síntomas. -Más de un familiar afectado. -Remisión sostenida de los síntomas. -Afectación unilateral durante más de 3 años. -Parálisis de la mirada supranuclear. -Signos cerebelosos. -Afectación autonómica grave temprana. -Demencia grave temprana con afectación de memoria, lenguaje y praxis. -Signo de Babinski +. -Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicativa. -Respuesta negativa a altas dosis de levodopa. -Exposición a MPTP. 	<ul style="list-style-type: none"> -Inicio unilateral. -Presencia de temblor en reposo. -Progresión en los síntomas. -Asimetría persistente que afecta más al lado de inicio de los síntomas. -Buena respuesta a la levodopa. -Corea grave inducida por levodopa. -Progresión clínica de 10 años o más.

(Paulson y Stern, 1997)

Además de los síntomas motores y no motores citados anteriormente, cada vez es más frecuente asistir al desarrollo de síntomas no considerados previamente como habituales en la EP, pero que están presentes en un elevado número de enfermos (Obeso et al. 2000), esto es lo que ocurre con los CM, los cuales presentan una prevalencia que oscila entre el 7% en las primeras etapas de la enfermedad, y un 60% en las etapas más avanzadas (Lamberti 1997; Giladi et al. 2001).

1.5- Terapias utilizadas en el abordaje de la EP

Actualmente en la EP, no existe ningún tratamiento preventivo capaz de interferir definitivamente en los mecanismos fisiopatológicos que originan la enfermedad. La mayoría de las terapias utilizadas en la EP están enfocadas a obtener una mejoría en la sintomatología, lo que se conoce con el nombre de tratamiento sustitutivo o sintomático (Richard 2005).

Podemos clasificar las terapias utilizadas en la EP en:

- Terapia farmacológica
- Terapia quirúrgica
- Terapias de Apoyo

1.5.1-Terapia farmacológica

La terapia farmacológica es sin duda la terapia básica a utilizar en la EP, los pacientes diagnosticados de EP son dependientes desde el diagnóstico de la misma, de la utilización de fármacos, fármacos que en su mayoría van destinados a disminuir o mejorar la sintomatología presente (Richard 2005).

Los años sesenta fueron sin duda los “años de oro” para el desarrollo de la farmacología antiparkinsoniana, ya que los estudios postmortem realizados por Ehringer y Hornykiewicz en 1961, en los cuales se detecta un déficit de DA en el núcleo estriado en los pacientes con EP (Hornykiewicz 1963). Estos estudios sirven de base para que Walter Birkmayer y Oleh Hornykiewicz utilicen pequeñas dosis de L-dopa obteniendo excelentes resultados sobre todo en la acinesia. A partir de aquí, comienza una nueva era en el tratamiento farmacológico de la enfermedad, utilizándose como fármaco la L-dopa (un precursor de la DA).

La DA no se puede utilizar directamente como fármaco para abordar los síntomas de la EP, ya que es una sustancia que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por ello se utiliza la L-dopa, que si es capaz de atravesar la misma y una vez en el cerebro, se convierte gracias a la enzima dopa-descarboxilasa en DA (Jahanshahi y Marden 1998).

Actualmente sigue siendo la L-dopa el tratamiento más eficaz a utilizar en la EP, especialmente en el abordaje de síntomas motores, como la bradicinesia, la rigidez y los CM (Giladi et al. 2001; Miyasaki y Martín 2002; Bartels et al. 2003; Schaafsma et al. 2003).

En el caso concreto de los CM, especialmente relevantes en nuestro trabajo, se ha demostrado que se manifiestan preferentemente en el estado “off” o en final de dosis, lo

que sugiere que éstos se producen por un déficit de DA, por ello, la mayoría de ellos se resuelven o disminuye su frecuencia y/o duración con la aplicación de L-dopa (Fahn 1995; Giladi et al. 2001; Bartels et al. 2003; Schaafsma et al. 2003; Okuma 2006).

Son varios los autores, que en los últimos años investigan los efectos de otros fármacos en el abordaje de los CM, como en el estudio DATATOP de Giladi et al. (2001), y en el estudio propuesto por Shoulson et al. (2002), llegando a la conclusión de que el deprenyl (selegiline; inhibidor de la monoaminooxidasa) disminuye el riesgo de aparición de los CM, si se utiliza en las primeras etapas de la enfermedad.

A través de otro trabajo realizado por Giladi et al. (2001c), se ha estudiado los efectos de la toxina botulínica en el tratamiento de los CM, y se ha sugerido que aquellos pacientes que presenten CM y distonías son candidatos apropiados para ser tratados con este tipo de fármaco. Sin embargo, dos estudios a doble ciego, realizados posteriormente con toxina botulínica, no encontraron mejoras en los CM (Ferrández et al. 2004; Wieler et al. 2005).

Actualmente la L-dopa con inhibidor de la dopa-descarboxilasa (IDDC) es la opción terapéutica más efectiva en el control de los síntomas y a la que prácticamente todos los pacientes responden satisfactoriamente; mejora la discapacidad originada por la enfermedad y mantiene durante más tiempo la independencia del paciente para la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) (Lang y Lozano 1998).

Además de la L-dopa existen otros fármacos utilizados en la EP:

- **Agonistas Dopaminérgicos**: son fármacos que actúan en los receptores de la DA y provocan su activación. En las primeras etapas de la enfermedad, mejoran la historia natural de la misma, pudiendo permanecer durante algunos años como monoterapia, pero a medida que la enfermedad progresa y aumenta el número de neuronas dopaminérgicas afectadas extendiéndose más allá de los GB, las terapias con agonistas específicos se muestran insuficientes y es necesario recurrir al empleo de levodopa (Rascol et al. 2000). Algunos ejemplos de agonistas dopaminérgicos son bromocriptina, pergolina, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina.

- **Inhibidores de la COMT (Inhibidores de la catecol-orto-metil-transferasa)**: se administran junto con la L-dopa, consiguiendo unos niveles más estables de la misma en plasma, reduciendo la estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos, consiguiendo una disminución del estado “off” e incrementando el estado “on” (Nutt 1996; Rinne et al. 1998; Olanow y Obeso, 2000). Inhibidores de la COMT son la entacapona, y la tolcapona (ésta última ha sido retirada del mercado por provocar tres muertes por hepatitis fulminante).

- **MAO-B (Inhibidores de monoaminooxidasa tipo B)**: el más conocido y utilizado es la selegilina. Este fármaco bloquea la recaptación de la DA e inhiben su metabolismo a nivel cerebral, mostrando un posible efecto neuroprotector al bloquear el daño oxidativo provocado por las amino-oxidasas. (Olanow et al. 1998). También se le atribuye un efecto sintomático al reducir las necesidades de L-dopa al menos durante 3 años (Giladi et al. 2001).

- **Amantadina**: es un fármaco antiviral, que aumenta la liberación de DA e inhibe su recaptación, se le atribuye un posible efecto neuroprotector y antidiscinético (Metman et al. 1998).

- **Anticolinérgicos**: este grupo de fármacos fue el primero en utilizarse en el tratamiento de la EP. Tienen efectos beneficiosos en síntomas como el temblor, y las distonías, sin embargo se ha demostrado que son poco eficaces sobre otros síntomas pudiendo incluso agravar las discinesias inducidas por la L-dopa (Koller 1986; Linazasoro 1994). Son fármacos que tienen una gran variedad de efectos secundarios: confusión, alucinaciones, alteraciones de la memoria, somnolencia, agitación, visión borrosa..., incluso se ha descrito que la interrupción brusca del tratamiento puede acelerar el desarrollo de la enfermedad. Por todos estos motivos están en desuso y se desaconseja su utilización, excepto en el caso de temblores resistentes a otras alternativas terapéuticas (Linazasoro 1994).

1.5.2-Terapia quirúrgica

Los tratamientos quirúrgicos en la EP, se presentan como alternativa para mejorar los síntomas que son resistentes al tratamiento farmacológico.

Las técnicas quirúrgicas, son técnicas invasivas, caras, que presentan un cierto riesgo, y que por lo general son recomendadas como último recurso para un grupo reducido de pacientes, aquellos en los que otras opciones de tratamiento han fracasado (Rubinstein et al. 2002).

En la actualidad se utilizan tres tipos de procedimientos quirúrgicos:

*Generar lesiones en determinadas zonas cerebrales (tálamo, globo pálido interno (GPI), núcleo subtalámico (NST), mediante la utilización de la cirugía estereotáxica.

*La estimulación cerebral profunda, llevada a cabo mediante cirugía estereotáxica.

*Y más recientemente, los trasplantes celulares.

-Lesionar determinadas zonas cerebrales: la lesión de determinadas zonas cerebrales a través de la cirugía estereotáxica hizo su aparición en los quirófanos en la década de los años 50 y 60, con el objetivo de lesionar diferentes zonas encefálicas implicadas en el control del movimiento, para reducir así los movimientos no deseados existentes en la EP.

Realizando este tipo de cirugía se ha conseguido mejorar algunos síntomas presentes en estos pacientes (temblor, bradicinesia, rigidez...), síntomas que mejoran en función de la región anatómica intervenida.

<i>Lugar donde se genera quirúrgicamente la lesión</i>	<i>Síntomas que mejoran</i>
TÁLAMO	Temblor, rigidez (Jankovic et al. 1995)
GLOBO PÁLIDO INTERNO (GPi)	Bradicinesia, rigidez, alteraciones de la marcha (Laitinen et al. 1992), discinesias inducidas por la L-dopa (Galvez-Jimenez et al. 1996).
NÚCLEO SUBTALÁMICO (NST)	Bradicinesia, rigidez, CM (Obeso et al. 1997)

A pesar de los beneficios obtenidos con este tipo de cirugía, son también muchos los efectos secundarios adversos, en función del área sometida a la intervención: disartria, disfagias (Selby 1987), alteraciones cognitivas (Roberts et al. 1997), hemibalismo o hemicorea (Rowland 2000).

-Estimulación cerebral profunda (ECP): esta estimulación fue aprobada en EE.UU en 1997, aunque fue introducida por Benabid et al. (1987). Consiste en la implantación de unos electrodos en una zona determinada del cerebro (mediante la utilización de la cirugía estereotáxica), conectados a un estimulador eléctrico que se coloca bajo la piel (normalmente a nivel subclavicular), con el objetivo de provocar una estimulación a alta frecuencia con el fin de generar un efecto similar a una lesión, aunque de manera funcional y reversible (Benabid et al. 1987).

Es una intervención reversible, en la que además se pueden modificar los parámetros de la estimulación para incrementar la eficacia o disminuir las reacciones adversas (Koller et al. 1999).

Con este tipo de estimulación se consiguen mejorar algunos síntomas presentes en la EP, de manera semejante a lo que se consigue generando lesiones en zonas concretas (palidotomía, talamotomía, lesiones del NST...). La diferencia entre ambas técnicas, radica básicamente en que la ECP es menos agresiva y puede ser revertida a diferencia de las lesiones quirúrgicas mencionadas anteriormente.

En el caso de los CM, se ha utilizado tanto el generar una lesión como la utilización de la ECP en el NST, aunque ambas técnicas han demostrado ser eficaces (Yokohama et al. 1999; Katayama et al. 2000; Stolze et al. 2001; Bakker et al. 2004; Davis et al. 2006; Yokochi 2006), en la actualidad es la ECP bilateral la que está proporcionando mejores resultados, (Yokoyama et al. 1999; Kumar et al. 1999; Bakker et al. 2004; Yokochi 2006; Davis et al. 2006).

-Trasplantes celulares: es un procedimiento por el momento completamente experimental, que consiste en la implantación de neuronas dopaminérgicas (neuronas productoras de DA) en estructuras cerebrales que requieren de determinadas dosis de DA para un correcto funcionamiento (Kolle et al. 1999).

Se ha recurrido a médula adrenal (Goetz et al. 1989. Jankovic et al. 1989. Olanow et al. 1990), sustancia negra fetal (Lindvall et al. 1989. Freed et al. 1992; Luquin et al. 1999), y células del cuerpo carotideo (Espejo et al. 1998; Mínguez-Castellanos et al. 2007; López-Barneo et al. 2009) para ser implantadas en diferentes regiones del circuito motor de los GB, obteniéndose buenos resultados en roedores (Bing et al. 1988; Espejo et al. 1998), en monos (Gash et al. 1996; Luquin et al. 1999; Kordower et al. 2000; Grondin et al. 2002), y en humanos (López-Barneo et al. 2009).

En esta línea, es necesario mencionar también el trabajo realizado por Freed, (2001) en el que se han implantado células embrionarias dopaminérgicas en el putamen de EP con CM presentes en el estado “off”, observándose que mejora la rigidez y la bradicinesia, pero no los CM que siguen persistiendo en el estado “off”, resultados que hacen pensar que los CM no se producen por un déficit de DA a nivel del putamen.

A pesar de las grandes dificultades que existen en la ejecución de los trasplantes celulares, las investigaciones relacionadas con esta terapia se están desarrollando a buen ritmo. Aunque no todos los resultados han sido buenos, incluso los resultados más decepcionantes (trasplante de células adrenales, mesencéfalo fetal...) han aportado grandes avances, como el determinar que sea viable utilizar en humanos determinadas técnicas, se ha puesto de manifiesto la importancia de las células gliales y de los factores tróficos/protectores que se liberan al entorno que rodea la neurona (Mariño y Rivadulla 2008).

1.5.3-Terapias de Apoyo

En la actualidad la EP se aborda de manera multidisciplinar, utilizando las terapias de apoyo en asociación con el tratamiento farmacológico y a veces con el tratamiento quirúrgico (Roger 1991; Manyam 1994; Morris 2000; Dean et al. 2001).

A principios de los años 70, cuando se empieza a utilizar la L-dopa, muchos autores creían que éste iba a ser el tratamiento definitivo para paliar la sintomatología de la EP, y esto llevó a que disminuyera el interés por otras terapias, sobre todo por las terapias físicas (fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia...). Sin embargo, en pocos años se detectó que la eficacia del tratamiento con L-dopa no era indefinida, e incluso el uso prolongado de este fármaco podía dar lugar a efectos secundarios no deseados como las discinesias y las fluctuaciones motoras. A partir de estos resultados, se ha renovado el interés por las terapias que se pueden utilizar conjuntamente con la terapia farmacológica, y que a su vez generan beneficios en la sintomatología presente en estos pacientes (Rubinstein et al. 2002).

Las terapias de apoyo comprenden un amplio abanico de actividades, algunas de las cuales se encuentran totalmente integradas dentro de los tratamientos habituales utilizados en el abordaje de la EP, como son la fisioterapia, la terapia ocupacional, o la logopedia (Arias y Cudeiro 2008a), así como las intervenciones cognitivo-conductuales llevadas a cabo desde la neuropsicología y la neuropsiquiatría (Grossman et al. 1991; Levin et al. 1992; Perea Bartolomé 2001; Sánchez Rodríguez 2002). Sin embargo, hay otras terapias de apoyo que se están introduciendo paulatinamente como nuevos recursos terapéuticos dentro de una terapia, o como terapia en si misma, como es el caso

de la estimulación sensorial externa (ESE), y la estimulación magnética transcraneal (EMT) la cual se encuentra en una fase experimental (Arias y Cudeiro 2008a).

1.5.3.1-Terapias de Apoyo: Fisioterapia, Terapia Ocupacional, y Logopedia

En el transcurso de la enfermedad la mayoría de los pacientes se enfrentan a grandes déficits motores, los cuales dificultan entre otras cosas la realización de transferencias, mantenimiento de una postura adecuada, alteraciones en la comunicación y en el proceso de alimentación (disartrias, disfagias...), alteraciones del equilibrio, así como alteraciones de la marcha. Estos déficits motores, son resistentes al tratamiento con fármacos e intervenciones quirúrgicas (Bloem et al. 2001; Bloem y Bhatia 2004), siendo éste uno de los motivos por los cuales es importante la utilización de las terapias físicas (fisioterapia, terapia ocupacional, y logopedia entre otras) con el objetivo de mejorar o paliar en la medida de lo posible los déficit funcionales (Viliani et al. 1999; Morris et al. 2000; Lim et al. 2005).

1.5.3.2-Terapias de Apoyo: Intervención Neuropsicológica y/o Neuropsiquiátrica

Es por todos conocido, que además de los síntomas motores presentes en la EP (síntomas cardinales de la enfermedad), existen unos síntomas no motores (ya citados en el apartado de sintomatología y diagnóstico de la EP) teniendo especial importancia las alteraciones neuropsicológicas y neuropsiquiátricas, como pueden ser la depresión, apatía, demencia, alucinaciones y déficits de atención (Jahanshahi y Marsden 2000), afectando fundamentalmente las tareas visuoespaciales, control y regulación del aprendizaje, función ejecutiva frontal, y almacenamiento de la memoria (Boller et al. 1984; Brown et al. 1986; Cummings 1992; Bayles et al. 1996).

Algunos de estos síntomas neuropsicológicos son tratados con fármacos, pero es fundamental la utilización de intervenciones cognitivo-conductuales llevadas a cabo desde la neuropsicología y la neuropsiquiatría (Grossman et al. 1991; Levin et al. 1992; Perea Bartolomé 2001; Sánchez Rodríguez 2002).

1.5.3.3-Terapia de Apoyo: ESE

La ESE se puede definir como *la aplicación externa de estímulos temporales o espaciales, con el objetivo de facilitar la iniciación y/o el desarrollo de una actividad motora* (Lim et al. 2005).

La ESE se ha convertido en un recurso terapéutico importante para facilitar la ejecución de los actos motores en los pacientes con EP (Nieuwboer et al. 2000, 2007; Goede et al. 2001; Olanow et al. 2001; Bloem et al. 2001; Deane et al. 2002; Smidt et al. 2005; Lim et al. 2005; Arias y Cudeiro 2008). Los estímulos más utilizados para llevar a cabo este tipo de estimulación son los *estímulos auditivos rítmicos*, los *estímulos visuales* (los cuales pueden tener una connotación espacial (tiras de colores colocadas en el suelo, sobre las cuales los pacientes tienen que caminar), o una connotación temporal (LEDs integrados en unas gafas), y en menor medida los

estímulos somatosensoriales (estímulos táctiles, vibratorios y propioceptivos). Son numerosos los estudios que confirman la mejora de la ejecución de la marcha, así como la mejora en la ejecución de los movimientos de los miembros superiores en los pacientes con EP, mediante la utilización de la ESE. Dichos estudios serán comentados en un posterior apartado.

1.5.3.4-Terapia de Apoyo: EMT

La EMT desde que Anthony Baker en 1985 la introduce en la práctica clínica se ha convertido en un instrumento muy valioso, tanto para la exploración médica como para la investigación, levantando grandes expectativas por su potencial terapéutico en el tratamiento de las enfermedades neurológicas (como la EP) y psiquiátricas (Cudeiro 2008a).

Estamos hablando de una técnica que consiste en la aplicación transitoria de una corriente eléctrica a una bobina de material conductor, generándose un campo magnético perpendicular a dicha bobina que alcanza la corteza cerebral, induciendo un campo eléctrico que fluye tangencialmente a la corteza, actuando sobre la actividad eléctrica de las neuronas.

Es una técnica no invasiva, esencialmente indolora y segura si se respetan las normas de seguridad establecidas en cuanto al número total de pulsos, la intensidad y la frecuencia a la que se aplican (Cudeiro 2008a).

La EMT en el campo de la neurofisiología y neurología se ha convertido en una importante herramienta de estudio y diagnóstico clínico, en los últimos años la EMT se está utilizando de manera experimental en la EP, realizando estimulaciones en determinadas áreas corticales (corteza prefrontal dorsolateral, corteza motora suplementaria, corteza premotora lateral, corteza sensoriomotora...) con el objetivo de intentar aliviar los síntomas existentes en dicha enfermedad (Cudeiro 2008a).

De igual manera, la utilización de esta técnica en la investigación básica también ha aumentado en los últimos diez años (fisiología del sistema visual, estudios sobre el lenguaje, aprendizaje, la memoria, y sobre el sistema motor), encontrándose resultados interesantes y alentadores (Wassermann et al. 1998; Pascual-Leone et al. 2002; Hallet y Chokroverty, 2008; Cudeiro 2008a).

2- GANGLIOS DE LA BASE

2.1-Organización funcional de los GB

Para entender la fisiopatología de la EP es necesario conocer la organización funcional de las estructuras que componen los GB.

Los GB, están situados en la región medial y basal de los hemisferios cerebrales y el mesencéfalo, y están compuestos por 4 núcleos: *el núcleo estriado* (formado por el núcleo caudado, y el putamen); *el globo pálido* (el cual consta de segmento interno y

segmento externo); *la sustancia negra mesencefálica* (pars compacta y pars reticulata); y *el núcleo subtalámico de Luys* (Mink 2007).

La corteza cerebral de los mamíferos está conectada de forma masiva con los GB, a través de “núcleos de entrada” que reciben información directa del córtex cerebral, y a través de “núcleos de salida” que haciendo relevo en el tálamo envían de nuevo la información hacia la corteza (Blandini et al. 2000).

Los núcleos de entrada de los GB, a través de los cuales se recibe información cortical mediante proyecciones glutamatérgicas, son el núcleo estriado (EST), y el núcleo subtalámico (NST), y los núcleos de salida de información de los GB, son el globo pálido interno (GPi), y la sustancia negra pars reticulata (SNpr), los cuales mediante proyecciones inhibitorias, inhiben tónicamente a los núcleos talámicos, y a otras regiones subcorticales (Mink 2007).

En los últimos años se ha utilizado un modelo simplificado de conexiones encefálicas (corteza-GB-tálamo-corteza), y de las conexiones internas de los GB, para intentar explicar las consecuencias funcionales de la pérdida de neuronas de la SNpc, y la relación entre esta pérdida y los síntomas presentes en el EP.

Según este modelo simplificado, la regulación de la desinhibición-inhibición talámica está mediada por dos vías que parten del estriado, las cuales están moduladas de manera opuesta por la DA, conocidas como vía directa, y vía indirecta:

→ **Vía directa:** consiste en que el núcleo estriado, mediante proyecciones gabaérgicas inhibe la actividad del GPi y SNpr, produciéndose una desinhibición talámica, que conlleva a una excitación cortical, generándose/facilitando el movimiento. Esta vía es facilitada/activada por la DA (actuando la DA sobre receptores D1) (Parent et al. 2000; Mink 2001).

→ **Vía indirecta:** consiste en que el núcleo estriado, mediante proyecciones gabaérgicas y de encefalina inhibe la actividad del GPe, la inhibición de este núcleo provoca una desinhibición del NST, el cual enviando proyecciones glutamatérgicas sobreactiva al GPi y a la SNpr, obteniéndose como resultado final una inhibición talámica, haciendo que el tálamo vea disminuida su capacidad excitatoria sobre la corteza, dando lugar a una reducción de la actividad motora. Esta vía es facilitada/activada cuando existe un déficit de DA (Parent et al. 2000; Mink 2001).

Algunos autores como Albin et al. (1989), De Long (1990), Parent et al. (2000), Mink (2001) atendiendo a este esquema clásico, explican que la disminución de las proyecciones dopaminérgicas existente en el núcleo estriado en los pacientes con EP tiene como consecuencia final una hiperestimulación del GPi y la SNpr, lo que provocaría una inhibición del tálamo, con consecuencias sobre la función motora cortical, lo que explicaría en mayor medida la existencia de síntomas hipocinéticos en la EP. Sin embargo, los resultados experimentales muestran que el sistema de funcionamiento de los GB es más complejo que esta combinación de vía directa-vía indirecta, y aunque estas dos rutas anatómicas existen, actualmente se cree que el modelo clásico de funcionamiento de los GB debe ser modificado por varias razones (Yung et al. 1996; Hassani et al. 1996; Obeso et al. 2000; Mariño y Rivadulla 2008):

1-La circuitería interna de los GB es bastante más compleja, por lo que se debe tener en cuenta otras conexiones que no se incluyen en dicho modelo.

2-No se ha demostrado que la DA excite e inhiba de manera diferente las dos vías, sino que parece que su actividad consiste en una modulación más difusa.

3-Los estudios electrofisiológicos no sostienen un modelo basado simplemente en modificaciones en la frecuencia global de actividad, sino que es preciso tener en cuenta los patrones de potenciales de acción existentes en los distintos subcircuitos internos de los GB (la actividad de los subcircuitos internos de los GB, son importantes para el buen funcionamiento de los mismos).

A continuación mostramos un esquema actualizado con las principales entradas y salidas de los GB, así como sus principales conexiones internas.

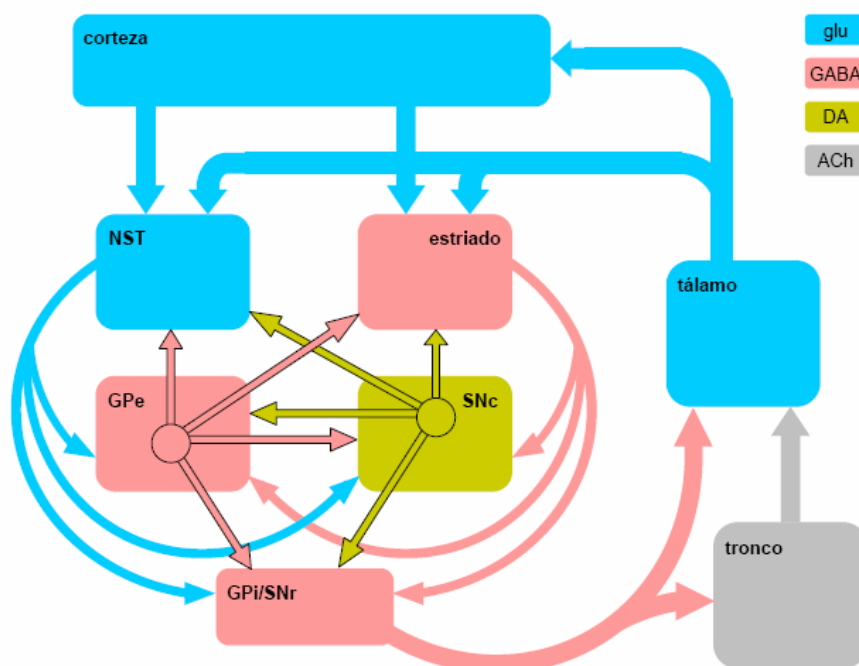


Fig.1: Esquema del circuito interno de los ganglios de la base y de sus principales conexiones encefálicas, con los neurotransmisores implicados en las distintas rutas (Mariño y Rivadulla 2008).

A través de este esquema actualizado, se pueden hacer varias apreciaciones a tener en cuenta para el buen funcionamiento de los GB (Mariño y Rivadulla 2008):

→ Hay dos núcleos que reciben aferencias excitatorias procedentes de la corteza, el estriado y el NST, esta última conexión se ha denominado “vía hiperdirecta” (Mink 2007), aunque la conexión entre corteza-estriado es tan directa como la conexión corteza-NST.

→ Tanto el núcleo estriado como el NST reciben una importante inervación excitatoria procedente del tálamo.

→ Los núcleos de salida de los GB (GPi-SNpr), reciben conexiones directas de todas las regiones de los GB, y envían sus axones GABAérgicos tanto al tálamo como a otras estructuras del tronco del encéfalo, entre las que destaca el núcleo pedúnculo-pontino, el cual también envía conexiones directas a varios núcleos de los GB (no indicado en el esquema).

→ Hay dos núcleos que se pueden denominar funcionalmente como “núcleos internos de los GB” que son el GPe y la SNpc, los cuales realizan conexiones recíprocas con todas las regiones de los GB (excepto con el GPi y la SNpr, que son sólo de salida), lo cual les confiere una capacidad de regulación global.

Atendiendo a este modelo actualizado de organización funcional de los GB, nos podemos preguntar cuál es el papel que juega la DA en este funcionamiento, puesto que la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc de los GB se considera todavía hoy en día la base fisiopatológica de la EP (Forno 1987; Muñoz 1999; Obeso 2000, 2002; Jankovic 2008), conjuntamente con la existencia de Cuerpos de Lewy en las neuronas todavía existentes en la SNpc (Obeso 2002). Esta base fisiopatológica quizás se correlaciona mejor con la explicación de los síntomas motores, preferentemente los síntomas acinéticos que existen en los pacientes con EP, y no se correlacione tanto con otra sintomatología también presente en la enfermedad, como son los síntomas no motores (Elsworth et al. 1997; González et al. 2001; Obeso et al. 2002).

El esquema que se ha explicado anteriormente, muestra que la información de entrada a los GB se distribuye por una compleja red de conexiones, en la cual la DA liberada por la SNpc tiene probablemente un papel modulador, que afecta a todos los núcleos de los GB (Nicola et al. 2000; Magill et al. 2001; Levy et al. 2002). Por otro lado, el circuito corteza-GB-tálamo-corteza está bien definido somatotópicamente, de tal manera que cada región encargada de la regulación motora de una parte del cuerpo contacta con el subcircuito específico de los GB. Este proceso tan específico y complejo, parece estar mediado por la DA, actuando ésta como modulador (Nicola et al. 2000). La DA al verse reducida con el avance de la enfermedad, origina un desequilibrio en los circuitos internos de los GB, e impiden que éstos generen patrones adecuados de activación (Sharott et al. 2005; Marceglia et al. 2006).

Los resultados experimentales publicados en los últimos años sugieren que el déficit de DA desestabiliza la red interna de los GB, y fomenta la aparición de una actividad rítmica y sincronizada dentro y entre los núcleos NST, GPe, GPi, y SNpr, lo que parece estar directamente relacionado con la patogénesis y disfunciones motoras existentes en la EP (Weinberger et al. 2006). Los mecanismos mediante los cuales la DA promueve esta actividad oscilatoria sincronizada no están aclarados, aunque todo apunta a que pueden ser varios y actuar a diferentes niveles (Sharott et al. 2005; Marceglia et al. 2006). Así mismo, la visión actual del funcionamiento de los GB, sugiere que la modulación motora no dependerá de la mayor o menor tasa de descarga de las neuronas del GPi-SNpr, sino de los códigos concretos generados para cada ocasión por los distintos subcircuitos de los GB (Sharott et al. 2005; Marceglia et al. 2006).

2.2-Función de los GB en el control del movimiento voluntario

Los GB participan en varios circuitos motores:

-Circuito somatomotor: comienza y termina en la corteza motora, corteza premotora y área motora suplementaria (AMS). Este circuito es esencial para la programación, iniciación y ejecución del movimiento (Álvarez González et al. 2001).

-Circuito oculomotor: comienza y termina en los campos oculares frontales y del AMS. Este circuito es importante en la programación, iniciación y ejecución de los movimientos oculares (Álvarez González et al. 2001).

-Circuitos prefrontales o asociativos: tienen su origen en la corteza prefrontal. Son circuitos implicados en los procesos de la memoria espacial y en la adaptación conductual (Álvarez González et al. 2001).

-Circuito límbico: se origina en el área cingulada anterior y la corteza orbitofrontal interna. Es un circuito que une el sistema motor, a las influencias motivacionales, emocionales y afectivas (Álvarez González et al. 2001).

Como se puede apreciar, no sólo el movimiento sino también funciones como la memoria o el control de las emociones, dependen del correcto funcionamiento de los GB (Álvarez González et al. 2001; Delong 2001).

Diversos estudios indican que entre las principales funciones de los GB en el control del movimiento voluntario, *está el organizar temporalmente los diferentes subcomponentes de un movimiento secuencial* (Brotchie et al. 1991a, 1991b; Cunnington et al. 1995; O'Boyle et al. 1996). Al mismo tiempo que Brotchie et al. (1991a, 1991b) apuntan que los GB, *participan en la ejecución automática de los movimientos secuenciales aprendidos*.

Marsden y Obeso (1994) proponen que la función de los GB, *se centra en la ejecución automática y rutinaria de las secuencias de movimientos generados en áreas corticales (área motora suplementaria, área promotora, o ambas)*.

Mink (1999), propone tres hipótesis de funcionamiento de los GB en el control del movimiento voluntario:

-Los GB contribuyen a la ejecución automática de los movimientos voluntarios, sin ser responsable de la iniciación de los mismos, pero sí de su finalización.

-Los GB a través de las vías directa e indirecta ajustan la magnitud de salida inhibitoria del GPi para aumentar o disminuir el movimiento.

-Los GB se identifican con un sistema de frenado a través del cual se regula el movimiento, desinhibiendo los mecanismos motores deseados y evitando la activación de los indeseados, que competirán en la realización del acto motor.

3- CARACTERÍSTICAS DE LA MARCHA EN LA EP, Y LA ESTIMULACIÓN SENSORIAL EXTERNA

3.1- Alteraciones de la marcha en la EP

Los trastornos de la marcha en la EP constituyen uno de los síntomas cardinales de la enfermedad, y es una de las principales causas de incapacidad en las etapas avanzadas de la misma, deteriorando la calidad de vida de los enfermos y reduciendo su supervivencia (Schenkman 1992; Morris et al. 1994).

3.1.1- Alteraciones de las variables cinemáticas de la marcha en la EP

En la actualidad la valoración de la marcha en la EP, se centra principalmente en el estudio de las variables cinemáticas (cadencia de paso, velocidad de la marcha, amplitud de paso y de zancada, coeficiente de variabilidad (CV) temporal del ciclo de zancada, tiempo de giro...), en la realización de mediciones de la amplitud del movimiento articular de las articulaciones de los MM.II, tronco y MM.SS, al mismo tiempo que se suele realizar un análisis electromiográfico, para determinar los patrones de activación de los diferentes músculos que intervienen en las diferentes fases de la misma.

Las variables cinemáticas de la marcha más estudiadas en la EP, son la cadencia de paso, la velocidad de la marcha, y la amplitud de paso-zancada, aunque en los últimos años ha aumentado el interés por el estudio de otras variables como el CV temporal del ciclo de zancada, tiempo de doble apoyo, y el tiempo de giro.

→Cadencia de paso: la mayoría de los autores coinciden en que la cadencia de paso en los pacientes con EP no está alterada (Morris et al. 1994^a, 1996, 1998, 2005; Hausdorff et al. 1998; Lewis et al. 2000; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Rochester et al. 2005; Arias y Cudeiro 2008), puesto que estos pacientes han demostrado que tienen capacidad para regularla ante diferentes circunstancias (Knutsson 1972; Moris et al. 1998, 1999, 2005; Lewis et al. 2000; Giladi et al. 2001; Nieuwboer et al. 2001, 2006; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Moreno Izco et al. 2005; Okuma 2006; Arias y Cudeiro 2008). Sin embargo, algunas investigaciones indican que esta variable se encuentra alterada en estos pacientes, mostrándose una disminución de la misma cuando los sujetos caminan a su marcha preferida (Blin et al. 1990; Thaut et al. 1996; Ebersbach et al. 1999).

→Velocidad: la velocidad en los pacientes con EP está reducida respecto a los sujetos sanos (Knutsson 1972; Moris et al, 1998, 1999, 2005; Azulay et al. 1999; Lewis et al. 2000; Giladi et al. 2001; Nieuwboer et al. 2001, 2006; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Moreno Izco et al. 2005; Okuma 2006; Arias y Cudeiro 2008)). Estos pacientes presentan una marcha hipocinética que se caracteriza por una menor amplitud de paso, lo que provoca una disminución de la velocidad, de tal forma que si a un paciente se le exige (o quiere) caminar a la misma velocidad que una persona sana, lo logrará normalmente incrementando su cadencia de paso, aunque también podrá aumentar su amplitud de paso cuando las velocidades son bajas (Morris et al. 1994b, 1998; Willems et al. 2006).

→Amplitud de paso: un grupo numeroso de investigadores coinciden en determinar que la amplitud de paso y zancada, en los pacientes con la EP está disminuida, y que es una de las principales alteraciones cinemáticas que está presente en la marcha parkinsoniana (Blin et al. 1990; Morris et al. 1994a, 1996, 2005; Thaut et al. 1996; Ebersbach et al. 1999; Azulay et al. 1999; Lewis et al. 2000; Giladi et al. 2001; Nieuwboer et al. 2001, 2006; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Moreno Izco et al. 2005; Willems et al. 2006; Okuma 2006; Arias y Cudeiro 2008).

→CV_{temporal} del ciclo de zancada: varios autores coinciden en determinar que los EP tienen dificultades para mantener una baja variabilidad temporal en la ejecución de las zancadas (Blin et al. 1991; Hausdorff et al. 1998, 2003, 2007; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Fernández del Olmo et al. 2006; Arias y Cudeiro 2008)). Se ha observado que los pacientes con EP, muestran una variabilidad temporal del ciclo de zancada dos o tres veces superior a los sujetos control, presentando esta variable una gran relevancia dado que ha sido asociada con la evolución de la enfermedad (Arias y Cudeiro 2008), con el riesgo de padecer caídas (Schaafsma et al. 2003; Hausdorff et al. 2007), así como con el riesgo de padecer CM (Blin et al. 1991; Hausdorff et al. 1998, 2003).

→Tiempo de doble apoyo: hay pocos autores que estudian como variable cinemática el “tiempo de doble apoyo” (que es el tiempo que está el paciente con los dos pies apoyados en el suelo entre un paso y el siguiente). En los pacientes con EP, los tiempos de doble apoyo están aumentados (Blin et al. 1990; Ueno et al. 1993; Morris et al. 1996a, 1996b; Nieuwboer et al. 2001; Moreno Izco et al. 2005; Willems et al. 2006). Se cree que el tiempo de doble apoyo está aumentado, porque en estos pacientes existe un lento y deficitario desplazamiento del Cg y de la transferencia de peso dentro de la base de sustentación y hacia los MM.II, además de existir una insuficiente fuerza en la musculatura de los MM.II con el fin de provocar el movimiento del cuerpo hacia delante, lo que genera un aumento de la inestabilidad postural, y en un intento de no caerse, el paciente aumenta el tiempo de doble apoyo (como mecanismo compensatorio) (Morris et al. 1996a, 1996b; Nieuwboer et al. 2001).

→Tiempo de giro: estamos ante una variable poco estudiada, aunque son varios los autores que resaltan la importancia de la realización de los giros como componente indispensable en la ejecución de actividades funcionales y como parte integral de la marcha (Giladi et al. 1992; Morris et al. 2001b; Bloem et al. 2004). Se cree que por cada 10 pasos se realizan al menos dos giros para llevar a cabo las AVD (Stack et al. 2004), es por esto que el estudio de la realización de los giros (tiempo de ejecución, estrategias motoras de ejecución...) debe ser incentivado. Morris et al. (2001b) verificaron que los pacientes con EP utilizan un mayor número de pasos para la realización del giro, valor que se modifica en función del ángulo utilizado para la ejecución del mismo. Posteriormente Stack et al. (2004), Willems et al. (2007), y Hong et al. (2008), confirman que los EP utilizan un mayor número de pasos y un aumento del tiempo utilizado en la ejecución del giro. Además, los EP realizan los giros sin existir una buena disociación entre los movimientos de cabeza-tronco-pelvis (Hong et al. 2008), utilizando un ángulo de giro más amplio y con un mayor CV en la duración de los pasos respecto a los sujetos sanos (Willems et al. 2007).

A mayores de lo encontrado por los autores citados anteriormente sobre las variables cinemáticas, es importante señalar que Arias y Cudeiro (2008), indican que la amplitud

de paso en los EP al igual que otras variables cinemáticas de la marcha, difieren de los valores encontrados en los controles, sólo en función del grado de desarrollo de la enfermedad (a partir del estadio III según la escala de Hoehn y Yahr (H&Y)).

Además de las diferencias existentes en las variables cinemáticas comentadas hasta el momento, los pacientes con EP también presentan una menor amplitud de movimiento articular en el plano sagital respecto a los sujetos control, encontrándose una menor amplitud de movimiento en la cadera, la rodilla, y los tobillos durante la marcha (Morris et al. 2005; Moreno Izco et al. 2005), y también cuando se intenta iniciar ésta de forma rápida (Dibble et al. 2004).

Los estudios electromiográficos realizados durante la marcha de los pacientes con EP, muestran que existe una menor activación de la musculatura distal de los MM.II (tibial anterior (TA) y gastronemio (GA) respecto a los sujetos sanos (Mitoma et al. 2000), presentando una mayor variabilidad en los patrones de activación y una mayor asimetría en la activación del TA y GA (Miller et al. 1996), al mismo tiempo que los EP presentan una mayor coactivación entre músculos antagonistas durante la realización de la marcha (Dietz et al. 1995). Así mismo, Rovichaud et al. (2004), ha detectado que los pacientes con EP presentan un déficit en la activación de la musculatura extensora respecto a la flexora. También es conocido que en los pacientes con EP que presentan episodios de CM, la musculatura antagonista se activa y desactiva prematuramente, permaneciendo en algunos momentos en co-contracción (Nieuwboer et al. 2004).

3.1.2-Factores que influyen en el deterioro de la marcha en la EP

***Asociación entre los síntomas motores y no motores propios de la EP**

Los síntomas cardinales de la enfermedad, como la rigidez, la acinesia (bradicinesia, hipocinesia), el temblor y las alteraciones del equilibrio, aunque son síntomas independientes y que por sí solos generan un importante deterioro, si se combinan el deterioro que provocan es todavía mayor, siendo la marcha la función motora en la que más claramente vemos esta asociación y deterioro (Morris 2000).

Otros síntomas no motores, que habitualmente están presentes en los pacientes con EP, como la fatiga, la depresión y la ansiedad, disminuyen el funcionamiento cognitivo, lo que genera una mayor dificultad para mantener la atención influyendo negativamente en la ejecución de la marcha (Wertman et al. 1993; Reischies y Neu, 2000; Van der Linden et al. 2003; Rochester et al. 2005).

***Alteraciones de la postura y del equilibrio**

En los pacientes con EP, la observación de la postura y de la marcha permite a menudo acercarnos al diagnóstico de dicha enfermedad (Morris et al. 1994; Giladi 2001). En estos enfermos, las alteraciones de la postura y del equilibrio agregan una significativa carga a la enfermedad, limitando la independencia y favoreciendo factores predisponentes para la aparición de las caídas (Bloem et al. 2004; Cano de la Cuerda et al. 2004).

Para realizar una marcha correcta, se requiere de unas condiciones específicas que en los pacientes con EP están deterioradas, y que pasamos a comentar a continuación (Montgomery 2004);

-Ser capaz de mantener una postura erguida; que nos permita vencer a la fuerza de la gravedad con el menor gasto energético (Nashner 1980).

-Habilidad para mantener el equilibrio, desequilibrarse y volver a reestablecer dicho equilibrio; el equilibrio se logra cuando el Cg se mantiene dentro de la base de sustentación, cuando dicho Cg se desplaza fuera de la base de sustentación, nos desequilibramos y en un intento de no caer nos desarrollamos reacciones de apoyo (mover y dar un paso con un miembro inferior) para volver a colocar el Cg dentro de la base de sustentación, de esta manera conseguimos desplazarnos, siendo la marcha un acto motor complejo, que requiere de una motivación por parte del individuo (Nashner 1980, 1982).

-Ser capaz de generar un patrón básico de paso rítmico (Nutt et al. 1993).

-Generar fuerza suficiente en la musculatura de los MM.II, con el fin de provocar el movimiento del cuerpo (Patla 1991; Nutt et al. 1993).

-Habilidad para adaptar la marcha a diferentes situaciones externas (Morris et al. 1995).

Los pacientes con EP, en etapas avanzadas de la enfermedad, presentan una actitud postural poco funcional que suele aparecer después de 5 años de diagnóstico de la misma (Obeso et al. 2002). Esta actitud postural, se caracteriza por una marcada flexión de tronco (cifosis), con un alto grado de rigidez en el mismo, y rigidez en las articulaciones proximales de las extremidades (con limitación a realizar movimientos de flexión de caderas y movimientos de balanceo con los MM.SS) (Martín 1967; Ueno et al. 1993), viéndose dificultados los desplazamientos compensatorios del Cg, favoreciéndose la inestabilidad y la pérdida funcional (Koller et al. 1989; Morris et al. 1994). Al estar deteriorada la capacidad de desplazar el Cg dentro de la base de sustentación, como medida compensatoria se reduce el tamaño de la misma, viéndose deteriorado el equilibrio (Rothwell y Traub, 1982; Morris 2000, 2005; Rocchi et al. 2006). Los pacientes pierden la capacidad de realizar rápidos ajustes posturales, hecho que queda evidenciado cuando en posición bípeda se le somete a un pequeño empujón en los hombros, respondiendo con 2-3 pequeños pasos para recuperar el equilibrio, respuesta anormal ya que en condiciones normales el equilibrio se recuperaría con un sólo paso o a través de ajustes posturales realizados principalmente con el tronco (Nutt et al. 1992).

Rocchi et al. (2006), desarrollaron un estudio en el que pretenden determinar la relación que existe entre el tamaño de la base de sustentación y la capacidad de desplazar el Cg dentro de esa base, para poder generar así los primeros pasos de la marcha, concluyendo que los pacientes con EP presentan una base de sustentación reducida, como compensación por la incapacidad que tienen para generar desplazamientos laterales y hacia atrás del Cg. Esta dificultad para realizar ajustes posturales anticipatorios (desplazamientos del Cg), también conlleva una alteración en la ejecución del primer paso de la marcha, así como dificultad para generar pasos con

amplitudes y velocidades semejantes a los sujetos control (en los EP la amplitud de paso y la velocidad de la marcha están disminuidos).

***Ejecución de dobles tareas**

Autores como Morris et al. (1996), Prokop et al. (1997), Bloem et al. (2001), Rochester et al. (2004, 2005, 2007), determinan que la ejecución de dobles tareas mientras se desarrolla la marcha, disminuye el rendimiento de la misma viéndose deterioradas las variables cinemáticas, según los autores, por el reparto de atención que el paciente debe realizar ante la ejecución de las dos tareas. Sin embargo, parece ser que el tipo de tarea secundaria (si es motora o cognitiva), no es un factor determinante para agravar la ejecución de las mismas (Camicioli et al. 1998; O'Shea et al. 2002).

***Dificultad para planificar un acto motor y gestionar la información**

Goverover et al. (2004), han sugerido que en la ejecución de la marcha también influye la capacidad que tenga el individuo de planificar, de gestionar la información, de iniciar y terminar las actividades, así como la capacidad de reconocer errores. Según estos autores estas capacidades están disminuidas y/o alteradas en los pacientes con EP.

3.1.3-Alteraciones de la marcha: CM y festinación, fenómenos asociados al riesgo de padecer caídas

Dentro de las alteraciones de la marcha, los CM y la festinación, asociados al riesgo de padecer caídas, son las alteraciones relacionadas con la inestabilidad postural más frecuentes y más incapacitantes que se desarrollan en las etapas más avanzadas de la enfermedad (Nieuwboer et al. 1997; Giladi et al. 2001; Cano de la Cuerda et al. 2004; Bloem et al. 2004).

3.1.3.1-Los CM en la EP

Los CM se vienen observando desde hace más de 120 años en un elevado número de pacientes (Charcot 1877), sin embargo su naturaleza episódica, la respuesta de los mismos a la estimulación sensorial, la influencia de la conducta y del estado de ánimo en su aparición, hace que sea un síntoma complejo de estudiar (Nieuwboer et al. 2001).

A pesar de las dificultades para su estudio, en la década de los 80 y 90 varios autores centraron su interés en ellos. Narabayashi (1984) y Imai et al. (1993) especularon sobre la posibilidad de que los CM fueran una manifestación de la bradicinesia, pero los resultados de diversos estudios más actuales (Nieuwboer y De Weerd 1998; Giladi et al. 2000, 2001; Nieuwboer et al. 2001, 2004; Bartels 2003; Jankovic 2003), han sugerido que la fisiopatología y la evolución de los CM, es diferente a la de otros síntomas existentes en la EP, por este motivo, según estos autores los CM deberían empezar a considerarse como un síntoma cardinal de la enfermedad, que habitualmente no está presente en las primeras fases de la misma (Giladi et al. 2001; Lamberti et al. 1997), pero que padecen un 53% de los pacientes con EP con más de 5 años de diagnóstico (Giladi et al. 2000; Nieuwboer et al. 2001, 2004). Concretamente la

prevalencia de los CM oscila entre el 7% en las primeras etapas de la enfermedad, y un 60% en las etapas más avanzadas (Lamberti 1997; Giladi et al. 2001).

Es importante señalar que los CM no son un síntoma exclusivo de la EP, sino que aparecen también en otras patologías como: acinesias puras, hidrocefalias de presión normal, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear y parkinsonismos vasculares (Giladi et al. 1997; Muller et al. 2002. Gurevich y Giladi 2003).

En las primeras fases de la EP es relativamente raro que se manifiesten, y de manifestarse son de corta duración (1-2seg.) (Giladi et al. 1992, 1996, 2001; Lamberti et al. 1997). Si los CM aparecen como síntoma principal en las primeras etapas de la enfermedad, se debe sospechar del diagnóstico de otros síndromes parkinsonianos como la parálisis supranuclear progresiva o el parkinsonismo de origen vascular, ya citados anteriormente (Giladi et al. 1997; Giladi y Fahn 1998).

A- Características de los CM

→Definición y lugar de aparición de los CM

A lo largo de estos últimos años son numerosos los autores que pretenden describir qué son los CM y cuál es el momento en el que se desarrollan, coincidiendo casi todos ellos en la definición y en la aparición de los mismos.

Giladi et al. (1992), definen los CM como *“todo episodio repentino de corta duración (segundos) en el cual se interrumpe el movimiento, o existe una inhibición entre la ejecución de un movimiento y otro”*. Estos autores proponen utilizar el término de *bloqueos motores*, sin embargo nosotros, al igual que otros muchos autores, a lo largo de la exposición de este trabajo, utilizaremos indiferentemente el término de bloqueo motor (BM) o CM, atendiendo este último término a la traducción que se deriva de la terminología inglesa *“Freezing of gait”*.

Fahn (1995) define los CM como *“la dificultad repentina y temporal en el inicio o continuación de la marcha. La sensación que tiene el paciente de quedarse con los pies pegados al suelo durante menos de 1 segundo, y esto se puede producir en el inicio de la marcha, cuando el paciente camina por espacios estrechos (por ejemplo cruzar una puerta), cuando se llega al destino e incluso en algunos pacientes se desarrolla cuando caminan libremente”*.

Lamberti et al. (1997), hace hincapié en que los CM son *“súbitos y transitorios”*.

Kompoliti et al. (2000), los define como *“una parada o titubeo hasta que el siguiente paso se realiza, independientemente del número de titubeos en un mismo lugar”*.

Cubo Delgado (2003) hace pequeñas modificaciones de la definición dada por Kompoliti et al. (2000), y los define como *“el tiempo en el que el paciente se para o titubea hasta que un paso normal es restablecido”*.

Bloem et al. (2004) define los CM como *“un evento paroxístico que aparece de forma inesperada cuando el paciente inicia la marcha, en los giros, e incluso cuando*

camina en lugares abiertos”, los CM se producen cuando existen “cambios” en el trayecto que debe de recorrer el paciente.

Nieuwboer et al. (2001, 2004) los define como “*un episodio súbito de cese involuntario de la marcha*”.

Son varios los autores que coinciden en determinar que los CM se manifiestan principalmente en el inicio de la marcha, al intentar cruzar una puerta o espacio estrecho, al realizar los giros, al llegar a un objetivo determinado, o incluso a veces se desarrollan durante la marcha libre (Giladi et al. 1992, 2001; Fahn 1995; Lamberti et al. 1997; Hashimoto 2006).

→***Clasificación de los CM***

Schaafsma et al. (2003), clasifica los CM en tres tipos:

-Aquellos en los que el paciente sin motivo aparente y de repente no puede comenzar a caminar o no puede seguir avanzando. Esta ausencia total de movimiento no son los CM más frecuentes en la clínica.

-Incapacidad para caminar, y en un intento de vencer esta limitación, se produce un “temblor” y fluctuaciones en los MM.II (a una frecuencia de 2-4 Hz) (Hausdorff et al. 2003).

-Aquellos CM, que se resuelven con la realización de pasos pequeños.

→***Cuándo aparecen los CM***

En la EP, la mayoría de los CM aparecen en estado “off” o en los finales de dosis, y se resuelven o disminuye su frecuencia y/o duración con la aplicación de tratamiento con L-dopa (Giladi et al. 2000, 2001; Bartels et al. 2003).

Hay CM que aparecen en estado “on”, pero son menos frecuentes y de menos duración que los que aparecen en estado “off”. Esto sugiere que el tratamiento con L-dopa es eficaz en la reducción de los CM en la mayoría de los pacientes (Giladi et al. 2001; Bartels et al. 2003; Schaafsma et al. 2003). Sin embargo, hay estudios que datan de los años 70 que afirman que el tratamiento con L-dopa durante un tiempo prolongado aumenta la frecuencia de aparición de los mismos (Ambani 1973; Barbeau 1972, 1976). Actualmente se cree que este fenómeno puede estar asociado a que en los años 70 y finales de los años 60 se pautaban altas dosis de L-dopa, ya que en esta época se empezaban a observar los grandes beneficios de este fármaco, el abuso en las cantidades recomendadas condujo a un aumento de los CM como efecto secundario. En los últimos años este tipo de CM han sido relativamente raros, ya que se ha hecho un gran esfuerzo en ajustar la medicación y recomendar dosis bajas en las primeras fases de la enfermedad (Okuma 2006).

→***Factores que influyen en la aparición de los CM***

En el intento de explicar por qué se producen los CM en los lugares anteriormente citados, autores como Giladi et al. 2001a; Almeida et al. 2003; Vaugoyeau et al. 2003, coinciden en que los CM se producen cuando los sujetos realizan tareas que requieren un cambio de atención o un cambio direccional.

Las situaciones de estrés agravan la aparición de los CM, pero un estrés emocional moderado disminuye la aparición de los mismos (Okuma 2006), según este autor, este es el motivo por el cual se cree que cuando se está valorando en un centro de investigación a pacientes que habitualmente presentan CM, disminuye el número de aparición de los mismos, ya que el paciente está a la expectativa del rendimiento que debe desarrollar, mejorando el rendimiento del acto motor que realiza.

Actividades con alta carga cognitiva, aumentan la aparición de los CM (Hausdorff et al. 2003) y favorecen la aparición de alteraciones posturales, repercutiendo en la estabilidad (Marchese et al. 2003). El rendimiento se ve más deteriorado a medida que las tareas se complican (Bloem et al. 2001).

Camicicoli et al. (1998) realizan un estudio en el que observan que al pedir a los pacientes con EP y CM que caminen y hablen al mismo tiempo, aumenta la aparición de los mismos, en comparación con los pacientes con EP que no presentan CM. Los autores concluyen diciendo que los pacientes con EP y CM son más dependientes de la atención, función relacionada con el lóbulo frontal. En esta misma línea Stack y Ashburn (1999), Bond y Morris (2000); detectan que cuando se le pide a los pacientes con EP que caminen y realicen al mismo tiempo otra tarea, disminuye la velocidad y la longitud de la zancada, lo que se traduce en un deterioro global de la marcha, aumentando el riesgo de padecer BM.

También es conocido, que la existencia de estímulos visuales irrelevantes en el campo visual periférico ayuda al desarrollo de los CM y dificulta el inicio de una tarea manual en los EP, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos control (McDowell y Harris 1997).

→***Relación de los CM con otros síntomas presentes en la EP, con las fases de evolución de la enfermedad y con el tratamiento con L-dopa***

En los últimos años, son varios los autores que han mostrado interés en determinar la relación de los CM con otros síntomas que aparecen en la EP; como el temblor, la bradicinesia, la rigidez, y las alteraciones posturales. También es de gran importancia conocer la asociación que puede existir entre la aparición de los CM y los estadios de la escala de H & Y, el tiempo de evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con L-dopa (Lamberti et al. 1997; Giladi et al. 1992, 2001; estudio DATATOP de Giladi et al. 2001; Bartels et al. 2003; Okuma 2006).

Giladi et al. (1992) a través de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral de 990 pacientes con EP, llega a la conclusión de que estadios avanzados de la enfermedad y la larga duración de tratamiento con L-dopa son los dos principales factores de riesgo para la aparición y desarrollo de los CM. Si embargo, debido al carácter retrospectivo

del estudio es imposible diferenciar si estos dos factores influyen por separado o actuando conjuntamente en la aparición de los CM.

Unos años más tarde, Giladi et al. (2001) a través de otro estudio retrospectivo (tamaño muestral de 172 pacientes), vuelven a confirmar que la evolución de la enfermedad según la escala de H&Y se relaciona con una mayor frecuencia de aparición de los CM, pero concretizan diciendo que esta relación no sólo es debida a la evolución de la enfermedad sino más concretamente a la aparición de reflejos posturales anormales (presentes en el estadio III según la escala de H&Y). En este estudio el temblor resultó ser un síntoma protector para el padecimiento de los CM, quiere esto decir que los pacientes con EP que presenten temblor en las primeras fases de la enfermedad, tienen menos riesgo de padecer CM (resultados en concordancia con estudios previos; Giladi et al. 1992, 1996; Lamberti et al. 1997).

Debido a las limitaciones que conlleva la realización de estudios retrospectivos, Giladi et al. (2001) desarrollaron un estudio prospectivo con un tamaño muestral de 800 pacientes, conocido como estudio DATATOP, cuyo objetivo es determinar cuales son los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de los CM en las primeras etapas de la enfermedad (estadio I y II de H&Y), y valorar la respuesta de los CM ante el tratamiento farmacológico con deprenyl y tocoferol (antes de que los pacientes inicien tratamiento farmacológico con L-dopa). Esto último es importante porque aún antes de iniciar el tratamiento con L-dopa, ya se ha visto que hay pacientes que presentan CM (esto ya fuera referenciado por Lamberti et al. 1997), lo que nos hace pensar que la L-dopa no es el factor que desencadena los CM, por lo menos en las primeras etapas de la enfermedad. En este estudio se llega a la conclusión de que no existe una asociación entre los CM, la rigidez, las alteraciones del equilibrio y la bradicinesia. Sin embargo, si existía una fuerte asociación entre el desarrollo de los CM, las alteraciones de la marcha, las alteraciones del habla y el temblor. En este mismo estudio se ha observado que los pacientes que en la valoración de base presentaban una alta rigidez y bradicinesia tenían un mayor riesgo de padecer CM, pero a medida que la enfermedad iba progresando, la bradicinesia y la rigidez iban perdiendo asociación con el desarrollo de los mismos (lo que sugiere que los CM no es una expresión de la bradicinesia, sino que es un síntoma motor independiente, con una fisiopatología y una evolución propia). También se observa, que aquellos pacientes en los que los síntomas iniciales se desarrollen en el hemicuerpo izquierdo (por lo tanto más afectación del hemisferio cerebral derecho) tienen más probabilidades de desarrollar CM; los autores creen que es debido a que el hemisferio cerebral derecho está más involucrado en el desarrollo de la marcha que el hemisferio cerebral izquierdo, por lo tanto una mayor afectación en esta región anatómica sugiere la aparición de más trastornos de la marcha (entre los que se encuentra los CM).

Bartels et al. (2003), han encontrado una fuerte asociación entre la mejora de los CM y la mejora del temblor, sin embargo, no se ha encontrado correlación entre la disminución de los CM y la mejora de la bradicinesia, la rigidez, y las alteraciones posturales. Es por ello, que estos autores sugiere la idea de que los CM son un síntoma motor independiente, que no tiene porque necesariamente aparecer asociado a otros síntomas de la enfermedad (este planteamiento también es apoyado por Fahn 1995; Nieuwboer y De Weerd 1998; Giladi et al. 2000, 2001; Hausdorff et al. 2003). En este mismo trabajo se ha encontrado una fuerte asociación entre la existencia de CM en estado "off" y la respuesta exitosa de éstos al tratamiento con L-dopa (en concordancia

con lo encontrado por Giladi et al. 2001). Sin embargo, este autor a diferencia de lo que propuso Giladi et al. (2001), propone que los CM no están directamente relacionados con la inestabilidad postural, sin embargo ambos síntomas empeoran en el tiempo, como progreso de la enfermedad.

Hay muchos indicios de que la fisiopatología de los CM y la bradicinesia es diferente, algunos estudios electromiográficos determinan que en los CM existe una co-contracción entre agonistas y antagonistas, y esta no es una característica de los graves bradicinéticos (Dietz et al. 1990; Giladi et al. 2002). Por otra parte, en algunas ocasiones los CM responden a pequeños “trucos” para salir de ellos, sin embargo esto no es eficaz en episodios de bradicinesia (Stern et al. 1980). Así mismo, se ha comprobado a través de investigaciones que han utilizado implantes de células embrionarias dopaminérgicas en el putamen de EP con CM presentes en el estado “off”, que mejora la rigidez y la bradicinesia, pero no los CM que siguen persistiendo en el estado “off” (Freed 2001). A pesar de estas diferencias, todavía es difícil de diferenciar entre los CM y los episodios de bradicinesia, especialmente en pacientes que son extremadamente bradicinéticos en el estado “off” (Stern et al. 1980).

Macht et al. (2007), realizan una encuesta a 6620 pacientes diagnosticados de EP, con el fin de relacionar los CM con determinados factores de riesgo, estos autores llegan a la conclusión de que los CM se asocian significativamente con una mayor duración y evolución de la enfermedad. Son más frecuentes en varones que en mujeres. Aparecen más frecuentemente en sujetos que conjuntamente con el tratamiento de levodopa combinan fármacos como la amantadina o agonistas de la dopamina.

B- Fisiopatología de los CM

Los resultados de diversos estudios, ya mencionados anteriormente, sugieren que la fisiopatología y la evolución de los mismos es diferente a la de otros síntomas existentes en la EP (Fahn 1995; Nieuwboer y De Weerd 1998; Giladi et al. 2001; Nieuwboer et al. 2001; Bartels 2003).

La fisiopatología de los CM aún no se conoce con exactitud, pero son varios los autores que en estos últimos años, intentan profundizar en las bases fisiopatológicas de los mismos, centrandose su atención en explicar qué estructuras encefálicas están involucradas en su desarrollo, qué ocurre a nivel muscular entre agonistas y antagonistas, y cinemáticamente qué está alterado durante el desarrollo de los mismos.

→ *¿Qué ocurre a nivel encefálico cuando se producen los CM? ¿Qué estructuras están involucradas en la aparición de los mismos?*

En el intento de encontrar una explicación de qué estructuras encefálicas están involucradas en el desarrollo de los CM, destaca el reciente trabajo realizado por Hashimoto (2006), en el cual se determina que las características de los CM en la EP son exactamente idénticas en su naturaleza, a las características de los CM existentes en la marcha apráxica. Cuando existe una marcha apráxica se sabe que la lesión está en el lóbulo fronto-parietal medial, pero no sólo en el AMS sino también en las zonas adyacentes (Hashimoto 2006). Hashimoto concluye suponiendo que la región cerebral responsable de que se produzcan los CM está en el AMS y zonas adyacentes, basándose

no sólo en lo encontrado en su estudio sino también en lo reportado por Furukama et al. (1997), y Hanakawa et al. (1999) los cuales a través del SPECT ya habían sugerido la existencia de un centro superior que participa en la regulación de la marcha, y que está situado en la corteza fronto-parietal medial.

Como se ha comentado anteriormente, una gran mayoría de los CM que se desarrollan en la EP (se desarrollan en estado “off”), responden bien al tratamiento con L-dopa, y en menor medida en número de pacientes, a la cirugía orientada al GPi y al NST, entonces podría decirse que un déficit de DA en el circuito motor de los GB, es la causa de que se produzcan alteraciones en el AMS y zonas adyacentes (Schaafsma et al. 2003; Bartels et al. 2003), en este caso la disfunción se resuelve tras la normalización de la función del circuito motor de los GB, tras el aporte de L-dopa.

Por otro lado, los resultados del trabajo realizado por Freed (2001), en el que utilizando neuronas embrionarias dopaminérgicas en el putamen, mejora la rigidez y la bradicinesia, pero no mejoran los CM, verifica que el déficit de DA que puede causar los CM, no está en el putamen sino en otras estructuras del circuito motor de los GB. Paralelamente Fabre et al. (1998), sugieren que el mayor déficit de DA causante de los CM está en el núcleo caudado.

Recientemente Matsui et al. (2005) utilizando SPECT y estereotaxia pusieron de manifiesto que la perfusión de la corteza órbito-frontal está disminuida bilateralmente en los pacientes con CM, en comparación con aquellos sin CM. Este hallazgo también puede explicar el hecho de que los pacientes que presentan CM tienen una mayor alteración de las funciones cognitivas.

Además de los trabajos citados anteriormente, en los cuales se postula que el origen de los CM es debido a un déficit de DA existente en el circuito motor de los GB, hay que destacar el trabajo de Pahapill y Lozano (2000) en el cual proponen que determinadas anomalías de la marcha y postura, como la rigidez o la acinesia (no olvidemos que los CM se consideran una manifestación de la acinesia) pueden deberse en parte a la pérdida de neuronas o supresión de la actividad neuronal en el núcleo pedúnculo-pontino (NPP). Estudios neuropatológicos realizados en seres humanos, reflejan que a medida que progresa la EP no sólo se ven afectadas las neuronas dopaminérgicas del circuito motor de los GB, sino que existe una afectación de las neuronas colinérgicas y glutamatérgicas del NPP, concretamente hay una degeneración del 50% de las neuronas colinérgicas de la región compacta del NPP (Hirsch et al. 1987; Jellinger 1988; Zweig et al. 1989; Gai et al. 1991), por este motivo se puede pensar que en la aparición de los CM (como síntoma que aparece en los estadios más avanzados de la enfermedad) se ve involucrado las alteraciones existentes en este núcleo.

En esta línea de trabajo, Kuo et al. (2008), presentan un caso clínico en el cual el síntoma dominante era la aparición de CM en el inicio de la misma y en la realización de los giros. Mediante resonancia magnética han detectado que estaban ante un caso de infarto bilateral en el NPP. Este hallazgo evidencia la importancia de este núcleo para el desarrollo de una buena locomoción, además de la relación existente entre una lesión en el NPP y la aparición de los CM (lo cual se podría extrapolar a la EP).

Anteriormente a este trabajo, Masdeu et al. (1994) presentan un caso clínico el cual presenta CM, diagnosticándole de una hemorragia pontomesencefálica con afectación

del NPP derecho, lo que ocurre es que en este caso clínico la hemorragia es masiva, por lo tanto no se puede relacionar directamente la aparición de los CM con la lesión del NPP, puesto que otras estructuras podrían estar involucradas en el desarrollo de este síntoma.

→ ***¿Qué se detecta electromiográficamente en los CM?***

Yanagisawa et al. (1991) intentaron estudiar qué es lo que ocurre electromiográficamente en los CM, y observaron que existe una descoordinación en la activación entre agonistas y antagonistas; cuando los pacientes caminaban sin presentar CM la actividad recíproca entre agonistas y antagonistas era normal, pero cuando se desarrollaban los CM se producía una co-contracción entre agonistas y antagonistas.

Nieuwboer et al. (2004) llegan a la conclusión de que justo antes de producirse un CM, existe una actividad anormal en la secuencia de activación entre el TA y el GA, produciéndose una activación y desactivación prematura del TA durante la fase de oscilación de la marcha, al igual que una activación y una desactivación prematura del GA durante la fase de apoyo. A mayores también se ha detectado que el GA presenta ráfagas de activación prolongadas durante la fase de oscilación.

Otros autores (Gantchev et al. 1996; Burleigh-Jacobs et al. 1997; y Halliday et al. 1998, aunque no analizan electromiográficamente lo que ocurre en los CM, aportan datos electromiográficos (EMG) interesantes de lo que ocurre durante la marcha en estos pacientes, detectando que los EP en el inicio de la marcha presentan una disminución en la actividad del TA y de los gemelos. Los movimientos que se realizan durante la marcha en la EP se caracterizan por la existencia de una secuencia normal de ráfagas, pero la amplitud de actividad muscular está por debajo de los parámetros normales deseados (Dietz et al. 1995; Mitoma et al. 2000; Berardelli et al. 2001).

No obstante, hacen falta más estudios EMG que confirmen los datos ya existentes y que prueben si las alteraciones que se detectan en la marcha en los EP, están más exacerbadas en el caso de padecer CM, o por el contrario si este síntoma motor presenta características EMG propias.

→ ***¿Qué ocurre cinemáticamente en los CM? ¿Qué variables están alteradas respecto a la marcha sin CM?***

Son varios los autores que a lo largo de estos últimos años, pretenden determinar qué es lo que ocurre cinemáticamente cuando se desarrollan los CM. Ueno et al. (1993) detectaron que antes de producirse un CM, los pacientes presentan un aumento de la cadencia del paso, y un incompleto cambio del centro de presión de un pie al otro.

Años más tarde, Nieuwboer et al. (2001, 2004), hacen un análisis de las variables cinemáticas (longitud de paso, cadencia de paso, velocidad, tiempo de doble apoyo), durante los 3 pasos anteriores a que se produzca un CM, una festinación, y una parada voluntaria por parte del paciente. Los autores concluyen que justo antes de producirse el CM; *la velocidad disminuye* e incluso es menor que cuando el paciente se para voluntariamente, *el tiempo de doble apoyo está aumentado*, *la longitud de la zancada va disminuyendo progresivamente* antes de que se produzca el CM. Esta disminución progresiva de la longitud de la zancada se va compensando con el aumento de la

cadencia de paso (mecanismos compensatorio), pero se detecta que justo antes de producirse un CM la cadencia de paso no se modifica, si la comparamos con la que existe 3-4 pasos antes del CM, es decir la cadencia de paso no aumenta significativamente con cada paso más cerca de un CM, posiblemente porque el paciente ha llegado a su máximo umbral de cadencia.

Knutsson y Martensson (1986), ya habían encontrado un aumento del tiempo de doble apoyo justo antes de producirse un CM; esto hace pensar que justo antes de producirse un CM hay un lento y deficitario desplazamiento del Cg y una alteración en la transferencia de peso dentro de la base de sustentación y hacia los MM.II (Ueno et al. 1993), lo que genera un aumento en la inestabilidad postural con riesgo a las caídas, entonces el paciente en un intento de no perder la estabilidad se mantiene más tiempo en doble apoyo (es un mecanismo de compensación para evitar la caída).

Hausdorff et al. (2003), llegan a la conclusión de que en fase “off” los pacientes con CM, presentan mayor variabilidad temporal en la ejecución de la marcha que los pacientes sin CM, y este aumento en la variabilidad temporal está asociado significativamente con el número, y la gravedad de los CM que se producen. Por otra parte, Plotnik et al. (2005) llegan a la conclusión de que los pacientes con CM presentan una falta de coordinación bilateral entre los MM.II, al mismo tiempo que presentan una función motora asimétrica en el acto de caminar tanto en el estado “off” como en el “on”. Se podría pensar que la asimetría en el acto de caminar, presente en los pacientes con EP y CM, no es más que una expresión de la asimetría que existe en la aparición de los síntomas en la EP (pues los síntomas en la EP se manifiestan primeramente en un hemicuerpo), el estudio de Plotnik et al. (2005) demuestra que este no es el caso, puesto que no existe una correlación entre el caminar asimétrico, y la asimetría en los resultados de la UPDRS.

Estos mismos autores, Plotnik et al. (2008), plantean de nuevo la hipótesis de que alteraciones en la coordinación bilateral de la marcha están relacionadas con el padecimiento de los CM, llegando a la conclusión de que los pacientes que presentan CM presentan una pobre coordinación bilateral durante la marcha, especialmente durante las tareas que requieren de un alto grado de coordinación de izquierda-derecha. Se cree que estos pacientes ante la falta de coordinación bilateral y la función motora asimétrica presente durante la ejecución de la marcha, desarrollan un mecanismo de control para evitar perder la estabilidad, que consiste en pararse de manera involuntaria (desarrollo de un CM), ya que no se puede poner en marcha más mecanismos de compensación (en concordancia con lo encontrado por Nieuwboer et al. 2001, 2004). Sin embargo, esta explicación dada por Plotnik et al. (2008) no justifica por qué una vez parados los sujetos no son capaces de iniciar la marcha.

3.1.3.2-La festinación en la EP

→ *Definición de la festinación y cuándo ésta aparece*

La festinación se puede definir como la realización de una serie de pasos cortos cada vez más rápidos, en los cuales el paciente se va desplazando hacia delante hasta que se cae o encuentra un obstáculo que lo obliga a parar (Jahanshahi y Marsden 1998).

La festinación se desencadena cuando el Cg está por delante del miembro inferior más adelantado, así el paciente en un intento de no perder la estabilidad, aumenta la velocidad, y la cadencia de paso (realizando una marcha más rápida y con un mayor número de pasos), compensando la disminución de la longitud del paso (Nieuwboer et al. 2001; Giladi et al. 2001).

La festinación es un síntoma que de manifestarse se desarrolla en las etapas más avanzadas de la enfermedad (Nieuwboer et al. 1997; Giladi et al. 2001).

→ *¿Qué ocurre cinemáticamente en la festinación?*

En el estudio de Nieuwboer et al. (2001), ya comentado anteriormente, se realiza un análisis cinemático exhaustivo, analizando las variables espaciotemporales (longitud de paso, cadencia de paso, velocidad, tiempo de doble apoyo), 3 pasos antes de que se produzca una festinación y un CM, en comparación con lo que ocurre durante la marcha de base que desarrolla el paciente. Estos autores concluyen que justo antes de producirse la festinación se produce una reducción de la velocidad (49%) y de la longitud de paso (69%), mientras que aumenta la cadencia (68%) y la fase de doble apoyo (14%).

Según los resultados obtenidos, los autores postulan que cuando se produce la festinación el paciente es capaz de compensar la disminución de la longitud de paso con un incremento de la cadencia del mismo, sin embargo, en los CM el paciente no puede compensar la gran disminución de la longitud de paso con un mayor aumento de la cadencia, puesto que ha llegado a la cadencia máxima que puede desarrollar.

→ *Relación de la festinación con otros síntomas presentes en la EP, y con las fases de evolución de la enfermedad*

Nieuwboer et al. (2001), y Giladi et al. (2001), sugieren que ambos fenómenos (festinación y CM) están relacionados, y que probablemente tengan las mismas bases fisiopatológicas, al mismo tiempo que ambos fenómenos son alteraciones en el ritmo de la marcha. Giladi et al. (2000, 2001), además determinan que la festinación está significativamente relacionada con el estadio IV de la escala de H&Y, y con el tiempo que lleva diagnosticada la enfermedad.

Además de los estudios realizados por Giladi et al. (2000, 2001) y Nieuwboer et al. (2001), otros autores como Imai et al. (1987), Matsuo et al. (1991), Achiron et al. (1993), e Iansek et al. (2006), apoyan la idea de que las festinaciones y los CM presentan una fisiopatología común.

3.1.3.3-Las caídas en la EP, y su relación con los CM y la festinación

Los pacientes con EP experimentan un mayor número de caídas que la población general de su misma edad (Stack y Ashburn 1999), por lo tanto la presencia de EP debe reconocerse como un factor de riesgo para el desarrollo de las mismas (Gray y Hildebrand 2000; Ashburn et al. 2001; Stolze 2005).

A medida que la EP progresa, las caídas son una de las principales causas de incapacidad que influye en la calidad de vida de estos pacientes (De boer et al. 1996; Martínez Martín 1998). En fases tempranas de la enfermedad son poco frecuentes, pero posteriormente el 50% de los pacientes caerán con mucha frecuencia (incluso varias veces al día) (Wenning et al. 1999).

La mayoría de las caídas aparecen cuando el paciente quiere realizar cambios posturales, tales como girar, realiza más de una actividad al mismo tiempo, o a la hora de realizar alguna transferencia (por ejemplo pasar de la silla a la cama) (Bloem et al. 2001). Las fracturas de cadera son la consecuencia más temida como resultado de las caídas, estando estas fracturas asociadas a un alto grado de morbilidad y mortalidad (Coughlin y Templeton 1980).

Una vez que los trastornos de equilibrio y de la marcha se agudizan, las caídas se manifiestan frecuentemente, reduciéndose el promedio de supervivencia de los pacientes aproximadamente a 7 años, debido a las alteraciones cognitivas, alteraciones cardiovasculares, y al agotamiento que se genera (Wenning et al. 1998).

A través de pruebas posturográficas estáticas y dinámicas, se ha detectado que la mayoría de las caídas se producen hacia un lado, por un déficit de estabilidad en el plano frontal (de ahí que un alto porcentaje de las caídas provoquen fractura de cadera por impacto a nivel del trocánter) (Mitchell et al. 1995; Van Wegen et al. 2001), al mismo tiempo que se ha detectado que parte de la rigidez desarrollada en el tronco, es una medida compensatoria desencadenada por el paciente con el objetivo de evitar caerse (Carpenter et al. 2001, 2005); de tal forma que al aumentar el tono, se reducen los grados de libertad de movimiento, con lo cual se simplifica la realización de los ajustes necesarios para mantener el control postural, lo que ocurre es que como contrapartida, un tronco rígido pierde capacidad para adaptarse ante cualquier alteración súbita de la postura, lo que conduce a una falta de reacción y por lo tanto a un mayor riesgo de caerse (Carpenter et al. 2001, 2005).

Varios autores intentan determinar cuáles son los factores que predisponen a los pacientes con EP, a padecer un mayor número de caídas que la población general; Gray y Hildebrand (2000), asocian el padecimiento de las caídas a la progresión de la enfermedad, a las complicaciones del tratamiento farmacológico, a la utilización de ayudas para facilitar la marcha, a los cambios en la realización de las actividades habituales, aparte del riesgo inherente del proceso de envejecimiento.

Las caídas se producen por causas multifactoriales, estando estrechamente relacionada con la evolución de la enfermedad y con el desarrollo de mecanismos compensatorios (como la rigidez del tronco, y la disminución de la base de sustentación) (Morris et al. 2000; Giladi et al. 2001; Bloem et al. 2005).

Autores como Lamberti et al. (1997), Giladi et al. (2001), Shoulson et al. (2002), Schaafsma et al. (2003), Cano de la Cuerda et al. (2004), coinciden en la relación existente entre las caídas y los CM, aunque falta por determinar si los CM se producen justo antes de la caída, o más bien las caídas se producen en un intento por parte del paciente de vencer el CM. Bloem et al. (2004), añade que ambos síntomas (caídas/CM) aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad, tienen una naturaleza episódica, lo que

hace sospechar que comparten mecanismos fisiológicos, ya que los CM perturban el equilibrio, lo que puede favorecer la aparición de las caídas.

En cuanto a la relación existente entre las caídas y la festinación, existen diferentes opiniones derivadas de los resultados de varios estudios. Giladi et al. (2001), llegan a la conclusión de que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la festinación y las caídas, sin embargo, el 34.6% de su muestra refiere que a menudo se caen a consecuencia de la festinación. Sin embargo, Cano de la Cuerda et al. (2004), si encuentra una asociación entre ambos síntomas (caídas/festinación).

3.2- ESE utilizada en la EP

Dado el gran número de personas afectadas con la EP, el carácter progresivo de la enfermedad, la relativa corta duración de la eficacia de la medicación, y la larga vida que le espera al paciente después de ser diagnosticado, es fundamental y necesario encontrar terapias que mejoren la calidad de vida y el estado funcional de estos pacientes.

3.2.1- Efecto de la ESE en la marcha de los pacientes con EP

Como se ha comentado con anterioridad, la ESE, se ha convertido en una de las estrategias más importante a utilizar en la facilitación de la marcha en los pacientes con EP (Nieuwboer et al. 2000, 2007; Goede et al. 2001; Olanow et al. 2001; Bloem et al. 2001; Deane et al. 2002; Keus et al. 2004, 2006, 2007; Smidt et al. 2005; Lim et al. 2005).

La primera referencia que se tiene de la utilización de la ESE para facilitar la locomoción es de Martin (1967); el cual utiliza señales visuales de color, en forma de tiras colocadas transversalmente a la dirección de la marcha (con una separación entre ellas de una zancada de un sujeto control) para que los pacientes caminasen sobre ellas, comprobando que mejoraba la bradicinesia, al mismo tiempo que mejoraban algunas variables cinemáticas de la marcha. A partir de esta fecha, son numerosos los estudios que confirman la eficacia de la ESE para mejorar la marcha en los pacientes con EP (Forssberg et al. 1984; Stern 1986; Caird 1991; Enzensberger y Fischer 1996; Morris et al. 1996; Thaut et al. 1996; McIntosh et al. 1997; Howe et al. 2003; Lim et al. 2005; Willems et al. 2006; Nieuwboer et al. 2007. Arias y Cudeiro 2008).

Una de las últimas revisiones bibliográficas que se han realizado con el objetivo de evaluar los efectos de la ESE en la marcha de los pacientes con EP, fue llevada a cabo por Lim et al. (2005). Estos autores localizan 159 estudios (publicados entre el año 1966-2005) aunque sólo incluyen 24 de estos trabajos, debido a la falta de calidad de los restantes. Los autores llegan a la conclusión de que la estimulación auditiva rítmica (EAR), es un tipo de estimulación eficaz para incidir en la velocidad de la marcha parkinsoniana (son abundantes los trabajos publicados sobre este tema, y se tienen pruebas sólidas de la eficacia de este tipo de estimulación), sin embargo de los 24 trabajos analizados, sólo 2 tienen la suficiente calidad para determinar que la estimulación visual (EV) es eficaz para mejorar la longitud de la zancada, y sólo 1 trabajo aborda los efectos de la estimulación táctil sobre la marcha, con lo cual este estudio es insuficiente para determinar la eficacia de dicha estimulación.

Entre los estudios de investigación publicados, hay un gran consenso en que la ESE favorece la ejecución de la marcha en los pacientes con EP, viéndose mejoradas las variables cinemáticas de la misma. La mayoría de los estudios valoran los efectos de la ESE “in situ” (efectos de la estimulación durante la aplicación de la misma), si bien también existen estudios que valoran el efecto diferido (efecto a corto o largo plazo, una vez finalizada la estimulación).

Marchese et al. 2000; Thaut et al. 2001; Nieuwboer et al. 2001, 2007; Rubinstein et al. 2002; Lim et al. 2005; Lehman et al. 2005; Sidaway et al. 2006, coinciden en que los efectos de la ESE una vez finalizada ésta son de corta duración, la mayoría de ellos desaparecen entre las 4-6 semanas finalizada la terapia, lo que indica que los pacientes conservan la capacidad de seguir poniendo en práctica las estrategias motoras desarrolladas en presencia de la estimulación, lo que ocurre, es que estos efectos se van deteriorando con el paso del tiempo. No hay datos que nos muestren si la duración de la terapia está directamente relacionada con la duración del efecto diferido de la misma, es decir, si a mayor tiempo de terapia existe un mayor mantenimiento de los efectos conseguidos una vez finalizada ésta.

A continuación exponemos los trabajos más representativos de los últimos años, en los que se han utilizado estímulos sensoriales de naturaleza visual, auditiva y somatosensorial, con el objetivo de mejorar las alteraciones motoras presentes en la marcha en los pacientes con EP.

3.2.1.a- Estimulación visual (EV)

Existe un importante número de estudios, en los que se utiliza la EV con el objetivo de mejorar la marcha en los pacientes con EP, sobre todo actuando sobre la bradicinesia, característica propia de la marcha parkinsoniana.

Los estudios de investigación que utilizan EV, utilizan dos tipos de estímulos;

**Estímulos visuales espaciales*: generalmente son tiras de colores colocadas en el suelo, con una determinada distancia entre ellas y colocadas perpendicularmente a la dirección de la marcha (Morris et al. 1994a, 1994b, 1995, 1996, 2005; Azulay et al. 1999; Hanakawa et al. 1999; Lewis et al. 2000; Suteerawattananon et al. 2004; Sidaway et al. 2006). Hay que señalar que este tipo de estimulación no es práctico para aplicar fuera de un ambiente/entorno controlado.

También se puede utilizar un haz de luz láser, que se proyecta en el suelo, y puede ir acoplado a una ayuda técnica, como un bastón o un andador (Winter et al. 1990; Zhang et al. 1999; Kompoliti et al. 2000; Cubo et al. 2003), o ser proyectado desde un chaleco que transporta el propio paciente (Lewis et al. 2000).

**Estímulos visuales temporales*: generalmente en forma de destellos luminosos generados por unos LEDs que se encuentran integrados en unas gafas, utilizados con una connotación claramente temporal (Rochester et al. 2005, 2007; Van Wegen et al. 2006; Nieuwboer et al. 2007; Arias y Cudeiro 2008).

→Estudios de investigación que utilizan la EV, evaluando los efectos “in situ”

La utilización de la EV, con el objetivo de mejorar la marcha en los pacientes con EP ya se viene realizando desde los años sesenta (Martín 1967). Posteriormente, Forssberg et al. (1984) puso de manifiesto la importancia de la orientación de las tiras de colores para obtener beneficios sobre la marcha de los pacientes con EP.

Los estudios realizados por Morris et al. (1994a, 1994b, 1996) siguiendo la línea iniciada por Martín (1967), nos muestran que las señales visuales en forma de tiras de colores colocadas en el suelo perpendicularmente a la dirección de la marcha, mejoran la amplitud, la cadencia de paso y la velocidad de la marcha.

Azulay et al. (1999) han utilizado EV en forma de tiras de colores colocadas perpendicularmente a la dirección de la marcha de los pacientes; con la utilización de las tiras de colores ha mejorado la amplitud de paso y la velocidad, mientras que la cadencia no ha variado. En este mismo estudio utilizaron un flash estroboscópico (3 flashes por segundo), con el objetivo de eliminar la percepción del flujo óptico de las tiras de colores colocadas en el suelo. Se ha visto que mediante la utilización de este flash se eliminaron los beneficios obtenidos con las estimulaciones anteriores, con lo cual los autores postulan que el flujo óptico que proporcionan las tiras de papel, es fundamental para mejorar los parámetros de la marcha.

Lewis et al. (2000), han utilizado dos tipos de estímulos visuales, un estímulo visual que consistía en utilizar tiras de colores colocadas en el suelo perpendicularmente a la dirección de la marcha de los pacientes, separadas a una distancia correspondiente al tamaño de la zancada de un sujeto sano emparejado con el sujeto con EP, y el otro tipo de estímulo visual consistía en la proyección mediante un láser de dos líneas perpendiculares a la marcha, proyectadas por un chaleco que transportaba el propio sujeto (a la misma distancia que las tiras de papel colocadas en el suelo), observando que con ambos estímulos visuales la cadencia se reducía, mientras que la velocidad aumentaba. Estos resultados concuerdan con los obtenidos unos años antes por Winter et al. (1990), los cuales utilizando una proyección de dos líneas láser delante de los sujetos, separadas entre si en función de la altura de los mismos, encontraron una reducción de la cadencia, y un aumento de la velocidad y amplitud de paso, igualando estas variables con los datos de los sujetos control.

Suteerawattananon et al. (2004), utilizando tiras de colores, separadas entre ellas un 40% de la altura de cada sujeto, han encontrado que aumenta la amplitud de paso, al mismo tiempo que disminuye la cadencia en las mismas proporciones que el aumento de la amplitud, mientras que la velocidad no se ha modificado.

Los estímulos visuales, con una connotación claramente temporal (LEDs) han sido utilizados por varios autores. En el trabajo realizado por Rochester et al. (2005), utilizando destellos luminosos generados por una par de LEDs integrados en unas gafas, con una frecuencia que igualaba la cadencia de paso de la marcha preferida de los pacientes con EP, se ha encontrado que las variables cinemáticas de la marcha no se han modificado, con tendencia a que la cadencia se viera reducida.

Van Wegen et al. (2006), plantean un estudio, en el que utilizan dos tipos de estímulos visuales (líneas colocadas en el suelo transversales a la dirección de la marcha, y LEDs integradas en unas gafas). Todas las pruebas se ejecutaron sobre un tapiz rodante (se utilizaron 6 velocidades diferentes en la ejecución de las mismas), con y sin proyección virtual delante de los sujetos, que simula un pasillo con puertas, para valorar cómo influye el flujo óptico del entorno sobre la cadencia de paso y la longitud de la zancada. Se llega a la conclusión que en todos los sujetos (EP, controles sanos) sólo utilizando velocidades menores a la velocidad de la marcha preferida de cada sujeto, se logra disminuir la cadencia de paso y aumentar la amplitud de la zancada. Los dos tipos de estímulos visuales utilizados, son por un igual eficaces en conseguir una reducción de la cadencia de paso y un aumento en la amplitud de la zancada (estos datos difieren de los encontrados por Rochester et al. (2005)). El flujo óptico que se produjo con la proyección virtual, no ha facilitado ni tampoco ha interferido en las variables cinemáticas estudiadas (estos resultados contradicen lo encontrado por Prokop et al. (1997); donde los pacientes caminando en un tapiz rodante, y aplicándole un flujo óptico han elevado la variabilidad en la longitud de la zancada, y lo encontrado por Azulay et al. (2006), donde se llega a la conclusión que el flujo óptico de un entorno estrecho y con obstáculos dificulta la ejecución de la marcha, viéndose alteradas las variables cinemáticas).

Rochester et al. (2007), plantean un estudio en el que utilizan tres modalidades de estimulación sensorial (auditiva; metrónomo con cascos, visual; LEDs incorporados a unas gafas y somatosensorial; cilindro vibratorio en la muñeca del paciente), utilizadas a la misma frecuencia que la cadencia de paso en la marcha preferida de los pacientes. Estos autores, también pretenden valorar cómo influyen estas modalidades de estimulación, sobre la realización de una doble tarea (para ello, le piden a los pacientes que caminen, al mismo tiempo que transportan una bandeja con dos copas). Se llega a la conclusión de que las tres modalidades de estimulación reducen las interferencias que pueden aparecer en la marcha cuando se ejecuta una doble tarea; la EV reduce la velocidad y la cadencia de paso, al mismo tiempo que aumenta la amplitud de paso.

Arias y Cudeiro (2008), plantean un estudio en el que utilizan tres modalidades de estimulación sensorial (auditiva; metrónomo con cascos, visual; LEDs incorporados a unas gafas, y auditivo-visual; metrónomo y LEDs al mismo tiempo), utilizadas a la misma frecuencia que la cadencia de paso en la marcha preferida de cada sujeto, y utilizando frecuencias del 70%-80%-90%-100%-110% de la cadencia de paso a máxima velocidad. Se llega a la conclusión de que la EV a una frecuencia que iguale la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto no modifica significativamente las variables cinemáticas que suelen estar alteradas en la EP, así mismo se demuestra que los pacientes al contrario que los sujetos control, no son capaces de modular la cadencia de paso ante las diferentes frecuencias presentadas con esta modalidad sensorial.

Como hemos visto, los trabajos de investigación que utilizan la EV con el objetivo de facilitar la marcha parkinsoniana, utilizan estímulos visuales con una connotación espacial o temporal, aspecto importante que debemos tener en cuenta a la hora de pretender modificar las variables cinemáticas de la marcha; los estímulos visuales con una connotación espacial (tiras de colores colocadas en el suelo) van a influir principalmente en la amplitud y cadencia de paso (dependiendo de la distancia de separación que exista entre las tiras). Sin embargo, los pobres resultados obtenidos con la utilización de estímulos visuales con una connotación temporal (LEDs), parecen

indicar que no se trata de una modalidad sensorial que permita una adecuada interacción con el sistema motor de cara a facilitar la marcha de los pacientes, hacen falta sin embargo más estudios que confirmen datos ya encontrados, y que proporcionen datos nuevos.

→Estudios de investigación que utilizan la EV como terapia de apoyo

Sidaway et al. (2006), plantean un estudio en el que utilizan la EV como terapia con una duración de 3 semanas, con el objetivo de valorar si esta estimulación mejora la ejecución de la marcha, además de valorar el efecto diferido de la misma (al mes de haber finalizado ésta), para ello utilizan tiras de colores colocadas en el suelo, en un trayecto de 10 metros, las tiras de colores estaban separadas entre si una distancia del 110% de la longitud de paso preferida del paciente. Se llega a la conclusión de que la EV mejora la velocidad y amplitud de paso, aumenta el recorrido articular de las caderas y de las rodillas, al mismo tiempo que mejora la estabilidad. Los autores concluyen que a las 4 semanas de finalizar la terapia, existen todavía mejoras en las variables cinemáticas de la marcha en comparación con la valoración inicial que se había realizado.

3.2.1.b-Estimulación auditiva rítmica (EAR)

En estos últimos años es importante el número de estudios, que han utilizado la EAR para mejorar la marcha parkinsoniana.

La EAR, además de poder ser proporcionada con el objetivo de valorar los efectos “in situ” de dicha estimulación, se puede utilizar como terapia mediante la realización de varias sesiones en un periodo de tiempo concreto.

→Estudios de investigación que utilizan la EAR, evaluando los efectos “in situ”

En esta línea cabe destacar los trabajos realizados por Ebersbach et al. (1999), los cuales utilizando una frecuencia de estimulación un 20% inferior a la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto, encuentran que la cadencia y la amplitud de paso disminuyen tanto en los EP como en los sujetos sanos, el CV temporal y espacial del ciclo de zancada se ve aumentado en ambos grupos con la estimulación utilizada.

Freedland et al. (2002), utilizando una EAR, con unas frecuencias de estimulación que igualaban la cadencia de paso de la marcha preferida, y un 10% superior, han encontrado que aumenta la amplitud de paso, aumenta la cadencia y disminuye el tiempo de doble apoyo. En contraposición a lo encontrado por Freedland, Howe et al. (2003) utilizando frecuencias de estimulación del 7,5% y 15% mayores y menores que la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto, encontrando que la amplitud de paso no varía, mientras que la velocidad se ha modificado debido a la modificación de la cadencia.

Sutterawattananon et al. (2004), utilizando una frecuencia de estimulación de un 25% superior a la cadencia desarrollada por los pacientes en la marcha a máxima velocidad, han encontrado que la amplitud de paso no ha variado, mientras que la velocidad y la cadencia de paso aumentaron (estos resultados son muy similares a los

encontrados por Howe et al. (2003), lo que ocurre es que se han utilizado frecuencias de estimulación superiores).

Rochester et al. (2007), plantean un estudio en el que utilizan tres modalidades de estimulación sensorial (auditiva; metrónomo con cascos, visual; LEDs incorporados a unas gafas y somatosensorial; cilindro vibratorio en la muñeca del paciente), utilizadas a la misma frecuencia que la cadencia de paso en la marcha preferida de cada sujeto. Se concluye con que las tres modalidades de estimulación reducen las interferencias que pueden aparecer en la marcha cuando se ejecuta una doble tarea, consiguiendo la EAR una disminución de la cadencia de paso, al mismo tiempo que aumenta la velocidad de la marcha y la amplitud de paso. Los autores, postulan que en la ejecución de tareas simples, de las tres estimulaciones utilizadas, la EAR es la mejor para conseguir un aumento de la velocidad de la marcha.

En el estudio de Arias y Cudeiro (2008), mencionado con anterioridad, en donde se ha utilizado una estimulación auditiva, visual, y combinada, se ha llegado a la conclusión de que la EAR a una frecuencia que iguale la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto, reduce el CV temporal del ciclo de zancada y aumenta la amplitud de paso. Las mejores frecuencias de EAR a utilizar, son las que igualan la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto, o están ligeramente por encima de la misma. Si se utilizan frecuencias auditivas inferiores a la cadencia de paso de la marcha preferida, aumenta la amplitud de paso, pero también aumenta el CV temporal del ciclo de zancada (en concordancia con lo encontrado por Ebersbach et al. 1999; Willems et al.2006).

La mayoría de los estudios de investigación que utilizan la EAR para facilitar la marcha se realizan en laboratorios, siendo pocos los estudios que se realizan en el propio domicilio del paciente. Es interesante realizar estudios en los que las intervenciones y las evaluaciones se realicen en el propio entorno familiar, puesto que es el entorno en el que habitualmente los pacientes tienen que desplazarse, si bien es cierto que en algunos casos se pierde control sobre el experimento, dado que la presencia de ciertos elementos como puertas, anchura de pasillos... pueden variar de unas casas a otras. En esta línea, cabe destacar el trabajo realizado por Rochester et al. (2005), los cuales utilizando la EAR en el propio hogar de los pacientes, a una frecuencia de estimulación que iguala la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto, han encontrado que se incrementa la velocidad y la amplitud de paso, tanto en la ejecución de una única tarea como en la ejecución de una doble tarea (caminar al mismo tiempo que transportan una bandeja con dos tazas). Sin embargo se va detectado que en la ejecución de dobles tareas mejora significativamente la velocidad y la amplitud de paso cuando se utiliza la EAR, respecto a cuando no se utiliza dicha estimulación.

→Estudios de investigación que utilizan la EAR como terapia de apoyo

Hay autores como Miller et al. 1996; Thaut et al. 1996, 1999 ; McIntosh et al. 1997 ; Ito et al. 2000, que han utilizado la EAR integrada en una pieza musical, utilizando ésta como terapia en si misma.

Miller et al. (1996), han utilizado un programa de EAR durante 3 semanas, viendo que mejoraba la amplitud (13%), la velocidad (30%) y la cadencia de paso. No sólo se

han modificado parámetros cinemáticos de la marcha, sino que también se vieron modificados parámetros electromiográficos; se redujo la variabilidad y asimetría del patrón EMG del TA, y la variabilidad en el patrón EMG de los gemelos.

Thaut et al. (1996), han intentado estudiar los efectos de la EAR en la marcha realizada en superficies planas, inclinadas y escalonadas durante 3 semanas, para ello la muestra estaba dividida en 3 grupos (un grupo de pacientes eran sometidos a EAR, otro grupo de pacientes no tenían la EAR, y había un grupo control formado también por pacientes con EP), los resultados fueron satisfactorios para el grupo que había utilizado la EAR, mejorando la amplitud de paso, la cadencia de paso y la velocidad, además de verse mejorada la simetría de activación EMG entre el TA y los gemelos, el grupo que no había utilizado la EAR mejoró la amplitud de paso, pero no la cadencia ni la velocidad, y en el grupo control no se ha encontrado mejoría en ningún parámetro.

McIntosh et al. (1997), estudian cómo influye la EAR en las variables cinemáticas que están alteradas en la marcha parkinsoniana respecto a los sujetos control. La EAR utilizada, se les proporcionaba a través de un metrónomo, utilizando una frecuencia que igualaba la cadencia de paso caminando a máxima velocidad, y utilizando una frecuencia de un 10% más. Las dos frecuencias utilizadas, han conseguido mejorar significativamente la amplitud de paso, la cadencia de paso, y la velocidad.

Ito et al. (2000), demuestra que los pacientes que escuchan música, en la que haya integrada una EAR, todos los días durante un mes, mejorarán la velocidad de la marcha y la amplitud de paso.

Marchese et al. (2000), utiliza la EAR como recurso terapéutico, conjuntamente con la utilización de un protocolo de tratamiento fisioterápico convencional. Parte con dos grupos de pacientes con EP, ambos grupos son tratados con un protocolo de fisioterapia idéntico, que sólo difiere en que en un grupo se utilizan estímulos sensoriales externos (líneas pintadas en el suelo, y utilización de un metrónomo), y en el otro grupo no se utiliza dicha estimulación. Se llega a la conclusión de que ambos grupos mejoran, pero el grupo en el que se ha utilizado la ESE, a las 6 semanas de terminar el tratamiento, los valores de la UPDRS todavía se mantenían reducidos respecto a los valores de la evaluación inicial, sobre todo lo referente a la valoración de las AVD, postura, y bradicinesia. Marchese et al. (2000), al igual que los autores citados anteriormente (Miller et al.1996; Thaut et al. 1996; McIntosh et al. 1997; Ito et al. 2000) han encontrado un “efecto diferido” en los resultados de sus estudios.

Fernández del Olmo y Cudeiro (2005), y Fernández del Olmo et al. (2006), mediante la utilización de la EAR en un programa de reproducción y sincronización de movimientos en presencia de esta estimulación, han encontrado mejoría en los parámetros cinemáticos de la marcha, disminuyendo el CV temporal del ciclo de zancada hasta unos valores similares a los sujetos control, así como también han encontrado a través del PET modificaciones en la actividad del cerebelo, antes y después de la terapia utilizada.

Nieuwboer et al. (2007), desarrolla un estudio de investigación en el propio domicilio de los pacientes, en el cual se utilizan tres modalidades de estimulación sensorial (auditiva; metrónomo con cascos, visual; LEDs incorporados a unas gafas y somatosensorial; cilindro vibratorio en la muñeca del paciente), durante 3 semanas (un

total de 9 sesiones de 30 minutos cada una de ellas), utilizando una frecuencia de estimulación igual a la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto. Se hicieron 4 evaluaciones a los pacientes, siempre en fase “on” (antes de aplicar la terapia, una vez finalizada la terapia, 3 semanas después de finalizar la terapia, y 9 semanas después de finalizar la misma), concluyendo con que se observan mejorías significativas en la ejecución de la marcha con las tres modalidades de estimulación (aumentado la amplitud de paso y la velocidad, al mismo tiempo que se ha reducido la cadencia de paso); los efectos de la intervención se han reducido considerablemente en la evaluación que se ha realizado 3 semanas después de finalizar la terapia; la mayoría de los pacientes optaron por seleccionar como modalidad de estimulación preferida la EAR (67%), seguido de la estimulación somatosensorial rítmica (ESR)(33%).

Una vez revisados los trabajos de investigación que utilizan la EA con el objetivo de inducir mejoras en la marcha parkinsoniana, se puede concluir diciendo que la *EAR induce mejoras en la marcha en los pacientes con EP*, estas mejoras son producidas por la naturaleza del estímulo y por las frecuencias de estimulación que se utilizan, ya que se ha encontrado que no todas las variables cinemáticas de la marcha mejoran utilizando la misma frecuencia de estimulación (Willems et al. 2006; Arias y Cudeiro 2008).

3.2.1.c- Estimulación somatosensorial (ES)

Autores como Demirci et al. (1997), Pratorius et al. (2003), Pesenti et al. (2003), declaran que los pacientes con EP presentan una función somatosensorial y propioceptiva alterada en los estadios más avanzados de la enfermedad, lo que contribuye a la aparición de las alteraciones de la marcha en estas fases. En estos pacientes está presente una disminución de las entradas sensoriales a nivel de la planta de los pies (Pratorius et al. 2003), está deteriorado el sentido de posición articular en el espacio (Zia et al. 2000), la dirección del movimiento (Schneider et al. 1987), y la exactitud del mismo (Dietz et al. 2002; Zia et al. 2002; Abbruzzese et al. 2003). Además de estar alterada la postura, y la capacidad de desplazar el Cg, causando grandes alteraciones en el control postural (Lewis et al. 2002; Abbruzzese et al. 2003). A pesar de las afirmaciones realizadas por los autores descritos anteriormente, y de la existencia de déficits somatosensoriales y propioceptivos presentes en estos pacientes, en los últimos años se han utilizado estímulos somatosensoriales para valorar cómo influye esta estimulación en la marcha realizada por los pacientes con EP.

Dentro de la estimulación somatosensorial utilizada en la EP, los estímulos más utilizados para facilitar la marcha, son los *estímulos táctiles* y los *estímulos vibratorios*, utilizados de manera rítmica. Los estímulos táctiles, generalmente consisten en proporcionar un golpeteo rítmico sobre una determinada zona corporal (perceptible por el paciente), con el objetivo de que los pacientes caminen simultáneamente al ritmo de esa estimulación (programa de sincronización), o bien primero que sientan ese ritmo y luego que lo reproduzcan en el acto de caminar (programa de reproducción) (Enzersberger y Fischer 1996; Enzersberger et al. (1997); Dibble et al. 2004).

Otros autores como Van Wegen et al. (2006), Nieuwboer et al. (2007), Rochester et al. (2007), y Novak y Novak (2006), utilizan como estimulación somatosensorial, *estímulos vibratorios rítmicos*, que en el caso de los tres primeros trabajos citados, consiste en colocar un cilindro vibratorio en la muñeca del paciente, con el objetivo de

que el paciente camine al ritmo que le marca la vibración. Sólo Novak y Novak (2006), utilizan tres dispositivos vibratorios integrados en las plantillas de los zapatos, los cuales vibran a una frecuencia de 70 Hz cuando los sujetos realizan el apoyo.

A continuación comentamos los artículos más representativos de los últimos años, en los que se utiliza la ESR, con el objetivo de mejorar las variables cinemáticas de la marcha parkinsoniana:

→**Estudios de investigación que utilizan la ESR, evaluando los efectos “in situ”**

Burleigh-Jacobs et al. (1997), en un intento de evaluar cómo la alteración de los ajustes posturales anticipatorios contribuyen a una defectuosa iniciación de la marcha, diseñan un estudio en el que se marcan como objetivo analizar el movimiento que los pacientes generan cuando realizan un paso hacia adelante con su miembro inferior izquierdo, de forma voluntaria o adelantándolo en el mismo momento que perciban una estimulación táctil en la oreja o en la mano. Las evaluaciones se realizan en fase “off” y fase “on”. Los autores llegan a la conclusión de que con la estimulación táctil, mejora la fuerza realizada por el miembro inferior en la ejecución del paso en la fase “off”, mejorando también los ajustes posturales a la hora de realizar el paso.

Dibble et al. (2004), llega a la conclusión de que la estimulación táctil, no mejora la velocidad, ni el tiempo de reacción a la hora de realizar desplazamientos con los MM.II.

De los dos artículos comentados, que utilizan los estímulos táctiles para mejorar la marcha, sólo Burleigh-Jacobs et al. (1997), han encontrado alguna ventaja en la utilización de este tipo de estimulación, aunque no debemos de olvidar que estos autores no hacen un análisis de la marcha, sino que sólo analizan de forma aislada, la ejecución de un paso hacia delante.

Van Wegen et al. (2006), utilizan un cilindro vibratorio colocado en la muñeca del paciente con una frecuencia de estimulación de -10% de la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto, con el objetivo de que los pacientes caminen al ritmo que le marca dicha vibración. Todas las pruebas se realizan sobre un tapiz rodante con el objetivo de variar la velocidad de la marcha, llegando a la conclusión de que con la ESR se redujo la cadencia de paso, y aumentó la amplitud de la zancada independientemente de la velocidad de marcha utilizada, con lo cual los autores postulan que la ESR, se puede utilizar como alternativa a la utilización de la EV y EAR, para la mejora de la marcha en los pacientes con EP.

Novak y Novak (2006), plantean un estudio en el que pretenden determinar si la utilización de un estímulo vibratorio (con una frecuencia de vibración de 70 Hz, con tres dispositivos vibratorios; uno en el talón y dos en la base de los metatarsianos. Los dispositivos vibratorios vibran cuando se produce el apoyo de esas zonas contra el suelo) integrado en las plantillas de los zapatos, mejora las variables cinemáticas de la marcha, para ello se ha contado con un grupo de pacientes con EP y un grupo control. Llegan a la conclusión de que la estimulación vibratorio utilizada, fue bien tolerada por los pacientes, además se consiguió una reducción del CV espacial del paso, del CV temporal de la zancada, aumento de la velocidad de la marcha, y un aumento de la amplitud y la cadencia de paso en los dos grupos. Los autores creen que es necesario realizar otro estudio, en el que se incorpore un grupo placebo.

Rochester et al. (2007), utilizan tres modalidades de estimulación sensorial (auditiva; metrónomo con cascos, visual; LEDs incorporado a unas gafas y somatosensorial; cilindro vibratorio en la muñeca del paciente), utilizadas a la misma frecuencia que la cadencia de paso en la marcha preferida de los pacientes. Los autores llegan a la conclusión de que las tres modalidades de estimulación aumentan la velocidad y la amplitud de paso, con tendencia a verse reducida la cadencia, sin embargo a los pacientes le es más fácil seguir la EAR seguido de la ESR y por último de la EV.

→Estudios de investigación que utilizan la ESR como terapia de apoyo

Marchese et al. (2000), en un trabajo previamente comentado, además de utilizar estímulos auditivos y visuales, también utiliza estímulos táctiles, lo que ocurre es que se utilizan los tres tipos de estimulación en la misma sesión de tratamiento, evaluando los resultados al finalizar la terapia y a las 6 semanas de finalizar ésta, con lo cual este hecho no permite sacar conclusiones de la efectividad de cada tipo de estimulación, llegando sólo a la conclusión de que los pacientes en los que se ha utilizado la ESE, las mejoras en la UPDRS persisten más tiempo.

Nieuwboer et al. (2007), plantea un estudio similar al realizado por Rochester et al. (2007), utilizando tres modalidades de estimulación sensorial (auditiva; metrónomo con cascos, visual; LEDs incorporado a unas gafas y somatosensorial; cilindro vibratorio en la muñeca del paciente), utilizadas a la misma frecuencia que la cadencia de paso en la marcha preferida de los pacientes, a diferencia de Rochester et al. (2007), Nieuwboer et al. (2007) lleva a cabo una terapia de 3 semanas de duración en el propio domicilio de los pacientes, haciendo un seguimiento de los efectos encontrados hasta las 9 semanas después de finalizar la terapia, llegando a la conclusión que con la ESR aumenta la velocidad y la amplitud de paso, con tendencia a verse reducida la cadencia (se encuentran los mismos resultados con las otras dos modalidades de estimulación).

3.2.2- Efecto de la ESE sobre los CM

En los últimos años, son varios los trabajos publicados en los que se utiliza la ESE para abordar los CM, con el objetivo de disminuir y/o evitar su aparición. Esta estimulación puede utilizarse como terapia en si misma, o puede ser utilizada como recurso terapéutico dentro de otras terapias.

Por primera vez, Stern et al. (1980) describe que en algunas ocasiones los CM responden a pequeños “trucos” (estímulos sensoriales) para llegar a superarlos. A partir de esta afirmación, algunos autores investigan los efectos de los estímulos sensoriales externos en los CM, *siendo los estímulos rítmicos visuales y auditivos los más utilizados.*

Horstink et al. (1993) llegan a la conclusión de que la utilización de más de una señal sensorial puede ser beneficioso para superar los CM, ya que postulan que estas señales tienen un efecto de acción común.

A continuación, se comentan los trabajos de investigación en los cuales se utiliza la ESE con el objetivo de disminuir el número, y el tiempo de duración de los CM.

3.2.2.a-Estimulación visual

Dietz et al. (1990), mediante la utilización de un bastón , evalúan las modificaciones que se producen en la marcha y en los CM, llegando a la conclusión de que lo único que mejora con la utilización de esta ayuda técnica, es la estabilidad y seguridad de los pacientes (valorado esto a través de un cuestionario), pero la marcha y los CM no se ven beneficiados con la utilización de este dispositivo.

Unos años más tarde, Mestre et al. (1992) demostraron que en su estudio los factores que desencadenaron los CM , fue que los pacientes caminasen por espacios estrechos, y caminasen con líneas colocadas de forma irregular en el suelo a una distancia de 0,6, 1,6 y 2,4 metros entre ellas. Los autores explican estos resultados como consecuencia de una imposibilidad por parte del paciente de hacer lo que se le pide, debido a que el trayecto que deben recorrer, presenta estímulos visuales muy variados que generan un aumento del grado de confusión en los pacientes. Sin embargo, tanto Dietz et al. (1990), como Mestre et al. (1992), encontraron que los CM se veían disminuidos cuando los pacientes caminaban con los ojos cerrados, más tarde McDowell y Harris (1997) demuestran que estímulos visuales irrelevantes en el campo visual periférico, contribuyen al desarrollo de los CM.

Kompoliti et al. (2000), además de utilizar un haz de luz láser proyectado en el suelo, utiliza un bastón invertido (para que la empuñadura de éste, proporcionase un estímulo visual), con el objetivo de valorar si mejoran los CM que aparecen en la fase “on”, llegando a la conclusión de que la utilización de estos dos dispositivos no mejoran los CM (ni en cantidad, ni en duración) anteriormente citados.

3.2.2.b-Estimulación auditiva

Cubo et al. (2004), realizan un estudio en el que pretenden valorar si en los pacientes con EP y CM presentes en fase “on” la utilización de un metrónomo auditivo mejora los BM. La frecuencia de estimulación utilizada se calcula para cada paciente, y es igual a la utilizada por éste en su marcha preferida; los autores llegan a la conclusión que el uso del metrónomo enlentece la deambulaci3n, aumentando el tiempo total que tarda el paciente en recorrer el trayecto definido. El uso del metrónomo no tiene ning3n efecto significativo sobre los CM.

Unos años antes, Enzensberger et al. (1997) utiliza varios estímulos externos rítmicos (utilización de un metrónomo auditivo a una frecuencia de 1,5 Hz, una estimulación táctil consistente en un golpeo rítmico sobre el hombro del paciente, y una estimulación musical), llegan a la conclusión de que la utilización del metrónomo auditivo, redujo significativamente el número y la duración de los CM tanto los que se producen en fase “off” como en fase “on”, resultando la estimulación musical menos efectiva, sin embargo, a este estudio se le achaca que los pacientes estudiados no todos ellos eran pacientes diagnosticados de EP, sino que en una muestra de 22 pacientes, 12 de ellos presentan un síndrome de Parkinson-Plus, lo que puede condicionar los resultados.

Cabe destacar el trabajo realizado por Willems et al. (2006), en el que pretenden estudiar el efecto de la estimulación auditiva rítmica sobre la marcha, en pacientes con EP y CM que aparecen habitualmente en fase “off”, en pacientes con EP sin CM, en comparación con un grupo control. Las pruebas motoras se han realizado en fase “on”, siendo las frecuencias de estimulación utilizadas (frecuencia igual a la marcha preferida (MP) del paciente, +10% de la MP, +20% de la MP, -10% de la MP, -20% de la MP) proporcionadas por un metrónomo. Se llega a la conclusión de que la EAR induce cambios en la velocidad en todos los sujetos del estudio (tanto pacientes como controles), sin embargo, los pacientes con EP (con o sin CM) no fueron capaces de aumentar la velocidad utilizando +20% de la MP. La cadencia de paso se adaptó a las diferentes frecuencias de estimulación, en ambos grupos. La longitud de la zancada en los EP sin CM, ha aumentado utilizando el -10% y el +10% de la MP, sin embargo, la longitud de la zancada en los EP con CM, aumenta sólo utilizando el -10% de la MP (en estos pacientes la longitud de la zancada disminuyó cuando se ha utilizado el +10% de la MP). La frecuencia de estimulación del -20% de la MP, no genera aumentos en la longitud de la zancada ya que la velocidad está muy disminuida comprometiendo así la estabilidad postural, de tal manera que un paso demasiado grande podría perjudicar el mantenimiento del equilibrio. Los pacientes tienen más dificultades para sincronizar frecuencias de estimulación bajas, en comparación con las frecuencias altas; ante las frecuencias bajas los pacientes probablemente muestren un mayor compromiso en la estabilidad postural (Ebersbach et al. 1999). En el estudio de Willems et al. (2006), no se ha podido comprobar el efecto de la EAR sobre los CM, puesto que las valoraciones se realizan en fase “on”, fase en la que no es habitual que estos se desarrollen, sin embargo se ha podido apreciar que si queremos mejorar la amplitud de paso no debemos utilizar las mismas frecuencias de estimulación en los EP con CM, que en los EP sin CM.

3.2.2.c-Estimulación somatosensorial

Enzensberger y Fischer (1996), llegan a la conclusión de que una estimulación táctil, consistente en un golpeteo rítmico sobre el hombro de pacientes que presentan CM, influye negativamente sobre la amplitud de paso y sobre la velocidad de la marcha. Así mismo, un año más tarde el mismo grupo de investigación Enzensberger et al. (1997), utilizando una EAR, una estimulación musical y además una estimulación táctil (consistente en un golpeteo rítmico sobre el hombro del paciente), en un grupo de pacientes con EP que presentan bloqueos motores en fase “off”, aunque alguno también los presenta en fase “on”, han determinado que de las tres estimulaciones, la estimulación táctil fue la única que no produjo ningún tipo de modificación en las variables cinemáticas de la marcha.

En resumen, en estos últimos años se han realizado estudios en los que se obtuvieron resultados positivos y no tan positivos mediante la utilización de la ESE en los CM, pero aun así es necesaria la realización de más estudios con el objetivo de profundizar y ampliar el conocimiento de los CM, y cómo éstos se comportan ante los diferentes tipos de estimulación.

En este marco contextual, nosotros proponemos la realización de un trabajo de investigación que a continuación vamos a explicar metodológicamente, en el cual nos planteamos como objetivo general;

-Determinar el efecto “in situ” de la estimulación sensorial rítmica (auditiva, visual y somatosensorial), sobre los bloqueos motores y sobre la marcha en los pacientes con EP, y en un grupo control (sujetos sanos), utilizando una frecuencia de estimulación del +10% de la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto. Hemos decidido utilizar esta frecuencia de estimulación apoyándonos en los resultados satisfactorios obtenidos por miembros de nuestro grupo de investigación (Arias y Cudeiro 2008), los cuales en una muestra de EP sin CM han determinado que la EAR utilizada a la frecuencia citada anteriormente, mejora variables cinemáticas que se encuentran alteradas en la EP, entre ellas mejora el CV temporal del ciclo de zancada, siendo importante la mejora de esta variable ya que está asociada al riesgo de padecer CM y caídas (Hausdoff et al. 2003; Schaafsma et al. 2003).

Objetivos

OBJETIVOS

→Objetivos generales

-Determinar el efecto “in situ” de la estimulación sensorial rítmica (auditiva, visual y somatosensorial), sobre los bloqueos motores y sobre la marcha en los pacientes con EP, en comparación con el grupo control (sujetos sanos), utilizando una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la marcha preferida de cada sujeto.

→Objetivos específicos

-Determinar el número de bloqueos motores, la media del tiempo de duración de los mismos, y el lugar dónde éstos aparecen, durante la marcha espontánea en los EP en “fin de dosis”.

-Determinar las diferencias cinemáticas (CV temporal del ciclo de zancada, tiempo de giro, cadencia de paso, velocidad de la marcha, y amplitud de paso), presentes en la marcha preferida en los EP en comparación con el grupo control.

-Determinar si la estimulación auditiva, visual y somatosensorial, influye en el número y en la media del tiempo de duración de los bloqueos motores, presentes en los EP en “fin de dosis”.

-Conocer los efectos que tiene la estimulación auditiva, visual y somatosensorial, (utilizando una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto), sobre las variables cinemáticas de la marcha en los EP que presentan bloqueos motores en “fin de dosis”, y en el grupo control.

Sujetos, Material y Métodos

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

4.1- Descripción de la muestra

4.1.1-Pacientes con EP

4.1.1.1-Procedencia

Los pacientes con EP que participaron en este estudio, pertenecen a la Asociación de Parkinson Galicia de A Coruña y a la Asociación de Parkinson de Ferrol. Todos ellos habían sido diagnosticados de Enfermedad de Parkinson Idiopática (el diagnóstico ha sido realizado por neurólogos, según los criterios del UK Parkinson's Disease Society Brain Bank (Paulson y Stern 1997)).

Previamente a la realización de la investigación se llevaron a cabo una serie de reuniones en ambas Asociaciones, de cara a explicar a los pacientes y a sus familiares la naturaleza de la misma y el tipo de pruebas que se iban a realizar.

En todos los protocolos de estimulación utilizados (*estimulación auditiva, visual y somatosensorial*) fueron incluidos definitivamente 12 sujetos (ver tabla 4), los cuales presentaron unos datos de edad, peso, altura trocanterea y longitud de miembro superior que se muestran en la tabla 5.

4.1.1.2-Criterios de Selección

Los criterios de inclusión y de exclusión que se han establecido para seleccionar a los pacientes que definitivamente participaron en nuestro estudio son los siguientes:

Criterios de Inclusión:

- Presentar un diagnóstico de EP idiopática.
- Presentar un régimen estable en la medicación.
- Una puntuación en el MMSE ≥ 24 puntos (Folstein et al. (1975), y posteriormente modificado por Lobo et al. (1979)).
- En el ítem nº3 del FOG-Q, se debe obtener una puntuación ≥ 2 (Willems et al. 2006, 2007).
- Presentar fluctuaciones motoras predecibles en relación a la toma de medicación.
- Capacidad para caminar durante 6 m. girar y caminar otros 6 m. en "fin de dosis".
- Ausencia de CM durante la marcha en línea recta en "pico de dosis".

Criterios de Exclusión:

- Cambios en la medicación en el periodo de desarrollo del estudio.
- Padecer alguna enfermedad neurológica además de la EP.
- Padecer algún déficit musculoesquelético, cardiovascular, auditivo, visual o somatosensorial.
- Incapacidad de andar con autonomía propia.
- Fluctuaciones motoras impredecibles en relación a la toma de medicación.

Atendiendo a los criterios de inclusión y de exclusión citados anteriormente, y para seleccionar a los pacientes que finalmente participaron en cada uno de los protocolos de estimulación, previamente a la realización de las pruebas, éstos fueron sometidos a una *evaluación psicológica*, a una *evaluación específica de los CM* (donde se ha valorado la frecuencia y gravedad de los mismos), así como a una *evaluación neurológica*, evaluaciones que han sido realizadas por evaluadores externos a la investigación. Dichas evaluaciones fueron realizadas en “pico de dosis”, considerando ésta cuando la medicación empieza a tener su máximo efecto, aproximadamente a los 40-45 minutos después de haber tomado la medicación antiparkinsoniana, y tras confirmación por parte del paciente de este estado, además de confirmarse a través de los resultados obtenidos en la evaluación neurológica.

La evaluación neurológica (utilización de la escala de la UPDRS y escala de Hoehn y Yahr) además de realizarse en “pico de dosis”, también ha sido realizada en “fin de dosis” (cuando la medicación disminuye su efecto apareciendo de nuevo síntomas propios de la EP, se considera que este estado empieza a producirse 20 minutos antes de la siguiente toma de medicación, estado que confirma el propio paciente y los resultados de la propia evaluación neurológica) (Defer et al. 1999; Jankovic 2005).

→La *evaluación psicológica* ha consistido en la aplicación del test MMSE (Mini Mental State Examination, basado en Folstein et al. (1975), posteriormente modificado por Lobo et al. (1979)). El MMSE, es un test cognitivo para detectar demencia, desórdenes de la memoria a corto plazo, y déficits en la resolución de problemas. La puntuación total del test es de 30 puntos: una puntuación entre 27-30 es normal, una puntuación inferior a 24 supone sospechar de patología (12-24; deterioro cognitivo, 9-12; demencia).

→Para la *evaluación de los CM*, se ha utilizado el cuestionario FOG-Q elaborado por Giladi et al. (2000). Estamos ante un cuestionario específico para evaluar la frecuencia y gravedad de los CM, consta de 6 ítems, cada uno con una puntuación de 0-4 puntos (en función de la severidad de los mismos), pudiéndose obtener un máximo de 24 puntos.

El ítem nº 3 de este cuestionario, (en el que se valora si los pies del paciente “quedan pegados al suelo” cuando se quiere empezar a caminar, mientras se camina, o cuando realiza un giro), es el que toman como referencia varios autores para determinar si un sujeto presenta habitualmente CM, teniéndose que obtener una puntuación en él de ≥ 2 (Willems et al. 2006, 2007).

→En la *evaluación neurológica* se han utilizado dos escalas de valoración específicas para la EP:

- Escala de la UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale, Fahn y Elton 1987),
- Escala de Hoehn y Yahr (1967) para evaluar el estadio en el que se encuentra la enfermedad.

La escala completa de la UPDRS (Fahn y Elton 1987), presenta 4 secciones a valorar (1ª sección: dedicada al estado mental, conducta y estado de ánimo. 2ª sección: valoración de las actividades realizadas en la vida diaria. 3ª sección: exploración motora. La 3ª sección de la escala de la UPDRS utilizada en nuestro estudio consta de

14 items, cada uno con una puntuación de 0-4 puntos, pudiéndose obtener un máximo de 108 puntos (por valorar algunos signos en distribución axial, derecha e izquierda, miembros superiores e inferiores). 4ª sección: complicaciones del tratamiento (tanto discinesias, como fluctuaciones motoras y otras complicaciones). La UPDRS consta de un total de 42 items y varios sub-items que hacen referencia a diferentes segmentos corporales, cada uno con una escala de puntuación de 0 a 4 en función de la severidad de los déficits (a mayor puntuación, mayor severidad).

La escala de Hoehn y Yahr (1967), designa 5 estadios en los que se puede clasificar la evolución de la EP (correspondiendo las puntuaciones más bajas a una menor evolución de la enfermedad, y las puntuaciones más altas a una mayor evolución de la misma). En este estudio se ha utilizado la escala de Hoehn y Yahr que presenta una fase 1,5; que implica una afectación unilateral y axial, y una fase 2,5; que indica una afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (test del empujón). Esta versión modificada de la escala de Hoehn y Yahr fue introducida por primera vez en la escala de la UPDRS versión 3.0 (Fahn y Elton 1987).

Tabla 4. Diagrama de flujo de los pacientes con EP, en las variedades de estimulación auditiva, visual y somatosensorial (Flow Chart según el Consort Statement for Clinical trials (Moher et al. 2001))

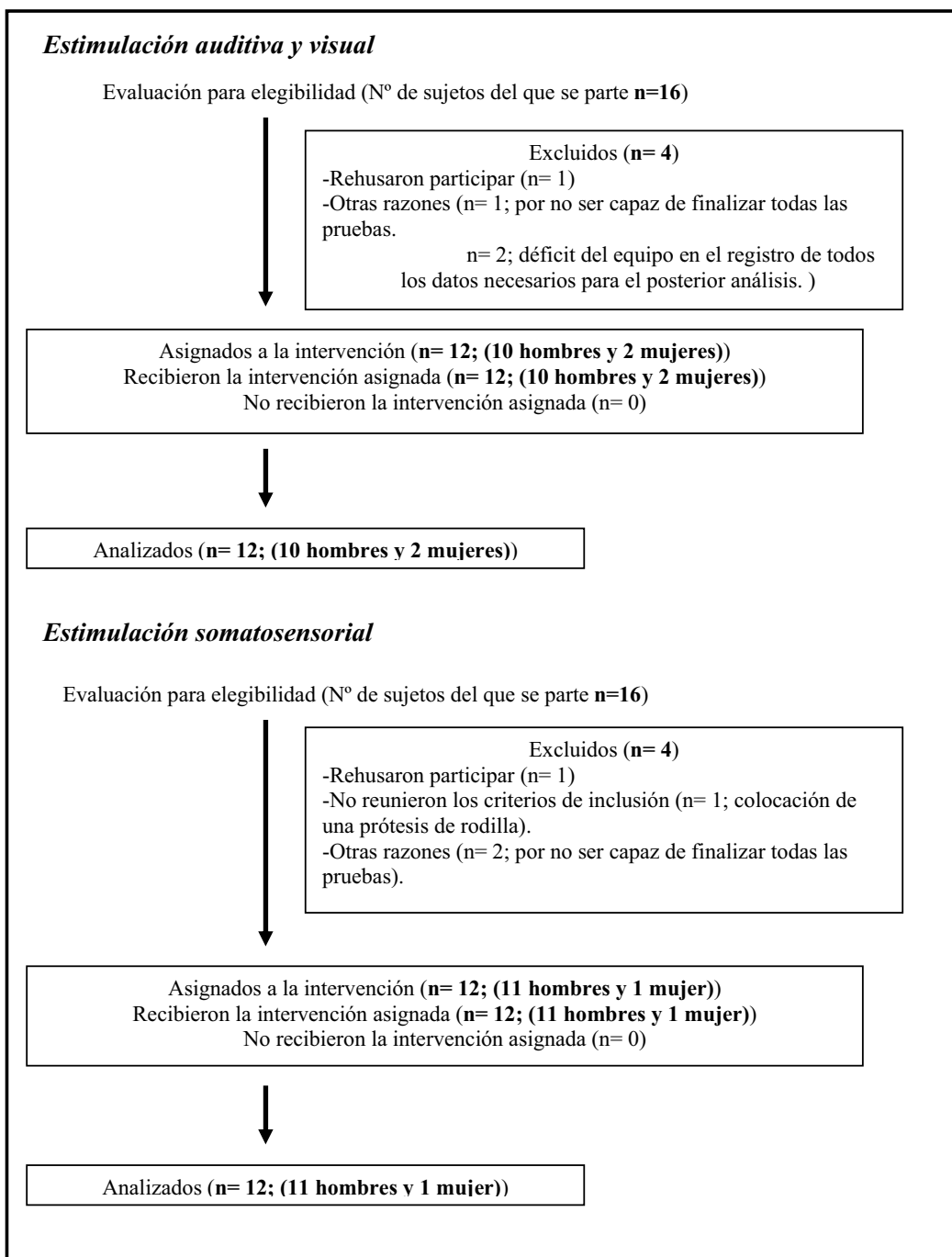


Tabla 5. Descripción de la muestra de enfermos de Parkinson

Paciente	Protocolo de estimulación en el que participaron	SEXO	EDAD	H. TRO (m)	Long. Mb Sup. (m)	Peso (kg.)	Años DIAG.	Item n°3 FOG-Q	H & Y		UPDRS _{III}		MMSE
									on	«fin dosis»	on	«fin dosis»	
1	A-V	M	70	0,92	0,75	93	6	3	II.5	III	19	27	30
2	A-V-S	M	78	0,89	0,76	60	20	4	III	IV	25	45	25
3	A-V-S	M	70	0,94	0,79	88	7	3	II.5	III	23	25	29
4	A-V-S	M	66	0,88	0,76	70	5	2	II.5	III	22	33	29
5	A-V-S	F	72	0,83	0,66	57	15	3	III	IV	20	35	29
6	A-V-S	M	65	0,92	0,70	72	+20	3	II.5	III	31	42	30
7	A-V-S	M	55	0,93	0,80	80	+20	3	II.5	III	22	35	25
8	A-V-S	M	66	0,88	0,73	80	5	3	II.5	III	42	50	29
9	A-V	F	52	0,84	0,67	59	7	3	II.5	IV	7	30	28
10	A-V-S	M	71	0,89	0,75	87	6	2	II.5	III	23	28	28
11	A-V-S	M	66	1,04	0,79	85	3	3	II.5	III	21	34	29
12	A-V-S	M	74	0,87	0,77	73	12	3	II.5	III	17	22	29
13	S	M	78	0,89	0,75	80	8	3	III	IV	16	22	30
14	S	M	71	0,80	0,67	80	7	2	II.5	III	34	38	28
Media ±sd	Protocolo de estimulación AUDITIVA		67,08 ±0,19	0,90 ±0,05	0,74 ±0,04	75,33 ±12,16	-	2,91 ±0,51	2,58 ±0,19	3,25 ±0,45	22,66 ±8,26	33,83 ±8,36	28,33 ±1,67
	Protocolo de estimulación VISUAL		67,08 ±0,19	0,90 ±0,05	0,74 ±0,04	75,33 ±12,16	-	2,91 ±0,51	2,58 ±0,19	3,25 ±0,45	22,66 ±8,26	33,83 ±8,36	28,33 ±1,67
	Protocolo de estimulación SOMATO-SENSORIAL		69,33 ±6,34	0,89 ±0,05	0,75 ±0,04	76,00 ±9,94	-	2,83 ±0,57	2,62 ±0,22	3,25 ±0,45	24,66 ±7,48	34,08 ±8,86	28,33 ±1,67

Protocolo de estimulación en el que participaron (A=estimulación auditiva; V=estimulación visual; S=estimulación somatosensorial)

4.1.2-Sujetos control

4.1.2.1-Procedencia

El grupo de sujetos control, está formado por sujetos sanos, en el mismo número que el grupo experimental, e igualando a éstos en sexo, edad, peso, altura trocanterea y longitud de miembro superior.

Entre los pacientes con EP y los sujetos control, no existen diferencias significativas en ninguna de las variables citadas anteriormente ($p>0.05$), en ninguno de los protocolos de estimulación utilizados, lo que nos indica, que ambos grupos son homogéneos.

Los sujetos que han participado dentro del grupo control, se han obtenido a través de contactos personales; miembros de la comunidad universitaria, o familiares de los propios pacientes. Al igual que con los pacientes, se realizaron varias reuniones a través de las cuales se informaba a los voluntarios en qué iban a consistir las pruebas. De todos los voluntarios presentados, se ha hecho una primera selección de tal manera que éstos igualaran en sexo, edad, peso, altura trocanterea, y longitud de miembro superior a los pacientes con EP.

4.1.2.2-Criterios de Selección

Como hemos comentado anteriormente, para que los sujetos control pudiesen ser seleccionados para el estudio, tenían que igualar en sexo, edad, peso, altura trocanterea y longitud de miembro superior a los pacientes con EP, además de presentar una puntuación en el MMSE \geq a 24 puntos, no presentar ningún tipo de deterioro neurológico, musculoesquelético, cardiovascular, auditivo, visual o somatosensorial, y tener capacidad de caminar con autonomía propia.

Tabla 6. Descripción de la muestra de sujetos control (sujetos sanos)

Controles	Protocolo de estimulación en el que participaron	SEXO	EDAD	H TRO (m)	Lon B (m.)	Peso (kg.)	MMSE
1	A-V-S	M	74	0,92	0,73	74	30
2	A-V-S	M	80	0,95	0,78	86	29
3	A-V-S	M	76	0,83	0,72	74	30
4	A-V	F	71	0,82	0,63	68	30
5	A-V	M	55	0,90	0,73	75	30
6	A-V-S	M	74	0,89	0,70	74	30
7	A-V	F	52	0,85	0,74	63	28
8	A-V-S	M	62	0,87	0,65	69	29
9	A-V-S	M	67	0,80	0,70	62	30
10	A-V-S	M	70	0,89	0,75	92	30
11	A-V-S	M	64	0,95	0,76	96	30
12	A-V-S	M	73	0,90	0,74	67	30
13	S	M	64	0,90	0,72	83	30
14	S	F	74	0,82	0,63	70	30
15	S	M	73	0,90	0,72	84	29
Media ±sd	Protocolo de estimulación AUDITIVA y VISUAL		68,17 ±8,50	0,88 ±0,04	0,71 ±0,04	75 ±10,93	29,67 ±0,65
	Protocolo de estimulación SOMATOSENSORIAL		70,92 ±5,53	0,88 ±0,04	0,71 ±0,04	77,58 ±10,50	29,75 ±0,45

Protocolo de estimulación en el que participaron (A=estimulación auditiva; V=estimulación visual; S=estimulación somatosensorial)

Las pruebas realizadas a los pacientes con EP, y a los sujetos control, respetan la Declaración de Helsinki, y para la realización de las mismas se procedió a la obtención de un consentimiento informado por parte de cada uno de los participantes.

4.2-Periodo de recogida de datos, Instalaciones y Material utilizado

4.2.1-Periodo de recogida de datos

La recogida de datos para la elaboración de este trabajo, se ha llevado a cabo en el periodo de tiempo comprendido entre **JULIO** y **DICIEMBRE de 2007**.

4.2.2-Instalaciones

La realización de las evaluaciones se ha llevado a cabo en las instalaciones de INEF de la Universidade da Coruña, en las cuales el Grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) tiene sus laboratorios.

4.2.3-Material utilizado

4.2.3.1-Material utilizado para la evaluación

→Sistema DAS-DAM

Para la evaluación motora de la marcha, se ha utilizado el sistema DAS-DAM (González, 2000), en cuyo desarrollo el Grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) de la Universidad de A Coruña ha colaborado estrechamente. El resultado fue un sistema con múltiples aplicaciones, permitiendo tanto la evaluación motora del miembro superior como la evaluación de la marcha, *en este trabajo de investigación el sistema DAS-DAM, concretamente se ha utilizado para efectuar la evaluación de la marcha*

El sistema DAS-DAM está compuesto por 4 módulos, tres de hardware y uno correspondiente al software, desarrollados para medir intervalos de tiempo entre distintos eventos, a lo largo de una prueba definida con anterioridad.

Hardware:

- 1-Módulo hardware principal
- 2-Módulo receptor de radio
- 3-Módulo remoto

Software:

- 1-Programa informático

Hardware

* ***Módulo hardware principal*** (fig.2), es una unidad física que se conecta al ordenador a través de un puerto serie RS-232C. Por este canal serán recibidos todos los datos, vía radio, provenientes de los sensores remotos ubicados en los individuos objeto

de estudio, como los recibidos de las entradas ubicadas en la parte trasera del propio módulo.

El módulo principal consta de una batería de 12 V que nos proporcionará independencia eléctrica en las pruebas. Para el tratamiento de los pulsos generados por el sujeto al caminar, correr o saltar, se han utilizado dos microprocesadores PIC16C73 y PIC16C74, uno funcionando como buffer de datos (tanto del módulo remoto como del físico), y otro que nos proporciona 4 entradas y 8 salidas digitales (fig.3).

Las entradas digitales, con características TTL, son filtradas con un optoacoplador para protegerlas del ruido eléctrico. El microprocesador revisa estas entradas cada milisegundo y en caso de detectar un cambio de valor en ese último intervalo, envía la información del puerto de entrada, el número de paquete de datos, el tiempo transcurrido desde el inicio de la prueba y un valor CRC para comprobar la perfecta recepción de los datos. Estos valores son enviados al buffer y posteriormente reenviados al ordenador. Es necesario este buffer para almacenar datos temporalmente en prevención de que se pudieran recibir entradas de forma más rápida de la que se puede procesar. Este módulo cuenta también con 8 salidas que pueden ser configuradas, y que se activarán de acuerdo a una determinada característica. Hay 4 salidas a relé y 4 salidas a transistor.

En el panel frontal del módulo principal, existen 3 pulsadores para proporcionar las señales de inicio, fin y marcas de prueba. A su vez, también existen 3 LEDs que proporcionan información sobre la alimentación, la comunicación RS-232, y la conexión radio con el módulo remoto.



Fig.2. Módulo Hardware principal.
Visión externa



Fig.3. Módulo Hardware principal. Visión
interna

* *Módulo receptor de radio* (fig.4), está directamente conectado al módulo principal, a través de un cable que nos permite separarlo de dicho módulo, para que no existan interferencias con nuestro ordenador.

Este módulo receptor está calibrado a 433,92 Mhz (canal homologado y libre de licencia, especialmente diseñado para telemetría y control). En él se dispone de una antena que mejora la recepción de la señal. La señal recibida es directamente redireccionada al módulo principal.



Fig.4. Módulo receptor de radio

* **Módulo remoto** (figs.5, 6), es el aparato que transporta el individuo objeto de estudio, lo lleva acoplado a un cinturón. Este módulo consta de una batería de 9V, un microprocesador PIC16F873, y un emisor de radio a 433,92 Mhz. El microprocesador proporciona 4 entradas digitales y está programado para analizar estas entradas cada milisegundo: si cualquiera de estas entradas varían, se envía un paquete de datos al módulo receptor, que lo transmitirá a su vez al buffer del módulo principal.

La información que proporciona el módulo remoto es el número de paquete, estado del puerto, estado del paquete anterior, tiempo desde el inicio de prueba, y el CRC para verificación de datos.

Las entradas digitales pueden conectarse a cualquier sensor que funcione como un pulsador, y que abra y cierre un circuito a masa (por ejemplo conectarlo a unas plantillas). El módulo consta actualmente de 4 entradas, pero puede ser ampliado en más unidades en caso de necesidad. Los datos son transmitidos usando el protocolo RS-232C a una velocidad de 2400 bits/segundo. La velocidad de transmisión puede ser elevada hasta 4800 bits/segundo con este módulo.

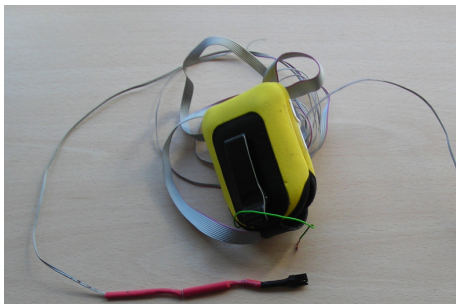


Fig.5. Módulo remoto. Visión externa de la unidad

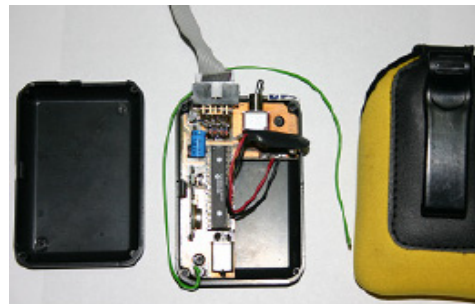


Fig.6. Módulo remoto. Visión interna de la unidad

Software

El programa informático DAS-DAM 2000, está realizado en el lenguaje de programación Visual Basic, versión 6 en entorno Windows, y funciona bajo la versión realizada para 1998/2000 o superiores.

Consiste en un interface gráfico que accede a una base de datos ACCESS 2000, en la cual se definen los datos de los individuos, pruebas a realizar, sensores que se van a utilizar, mediciones... (fig.7).

Se puede definir el tipo de prueba (marcha, carrera, salto o test de pulsos), y el protocolo que desea realizar, dependiente de parámetros tales como: sensor de inicio y sensor de finalización por medio de fotocélulas, utilización de metrónomo que marque un ritmo predeterminado en un test de marcha, duración de la prueba, y anular determinados eventos (fig.8).

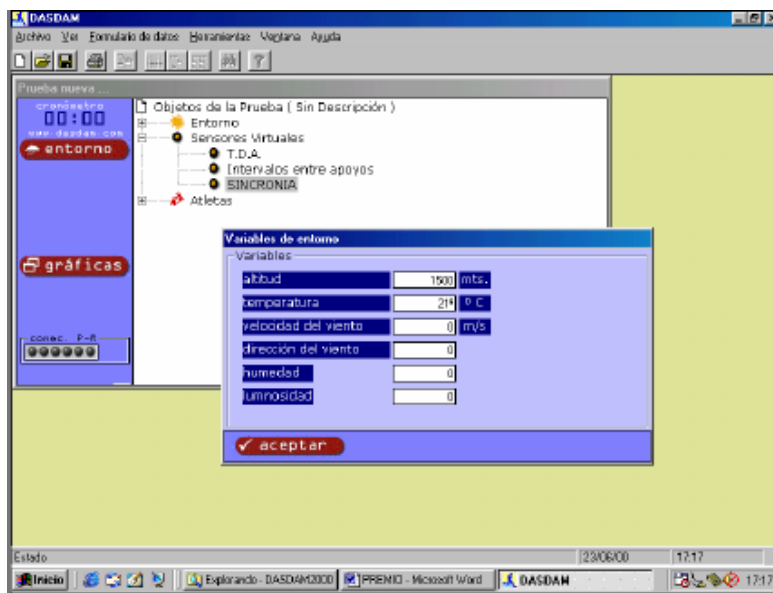


Fig.7. Interface gráfico del programa informático DAS-DAM 2000

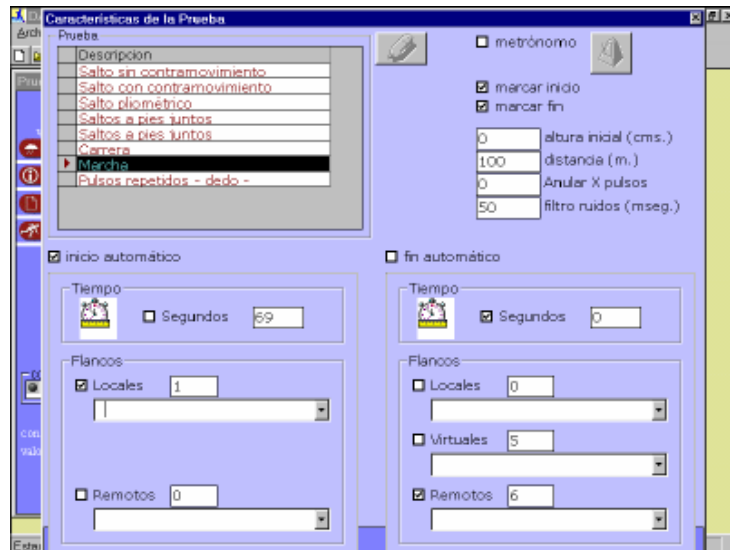


Fig.8. Menú de opciones para la definición de las características de la prueba

Una vez iniciada la prueba es posible visualizar estadísticas en tiempo real, así como gráficas de los tiempos de activación y desactivación de todos los sensores que se han configurado al inicio de la prueba.

En tiempo real es posible observar la evolución de los sujetos desde el punto de vista estadístico, y para ello bastará con activar dicha opción en la cual se reflejan parámetros tan importantes como los de la cadencia media, máxima y mínima de la marcha (fig.9).

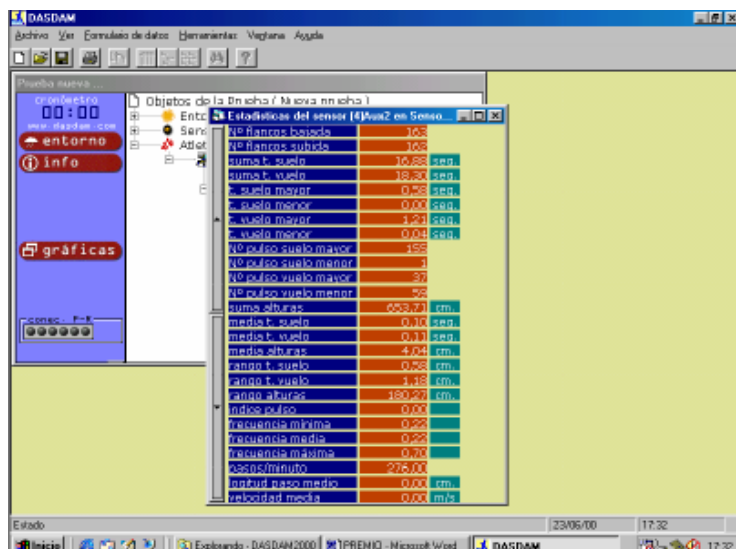


Fig.9. Datos sobre la evolución del sujeto visualizados en tiempo real

Precisión del sistema DAS-DAM

Para garantizar la precisión y la sensibilidad, el montaje del sistema ha sido realizado siguiendo las siguientes pautas de fabricación:

-La programación del micro, que captura los flancos de subidas y bajadas de la señal digital, y que representan los apoyos realizados, ha sido realizada en sistema microchip a 20 Mhz. Dicho micro es alojado junto al emisor, evitándose de esta forma pérdidas de tiempo durante la transmisión. Además, por medio de tal disposición, se evita que sea el propio ordenador el que contabilice los tiempos de apoyo-vuelo, y por lo tanto, que el sistema operativo de Windows distorsione los tiempos reales obtenidos.

-Durante la emisión de datos al receptor, los apoyos que se producen de forma simultánea a la emisión son acumulados en un buffer o almacén de datos, de forma que no se pierde ninguna información.

-Revisión del software DAS-DAM 2000, para que ninguna de las subrutinas creadas pueda interferir o malinterpretar las señales recibidas.

Como prueba final de fiabilidad y precisión, se realiza una conexión en paralelo, de un Osciloscopio Digital Fluye a 100 Mhz con el DAS-DAM, de forma que ambos sistemas realicen mediciones conjuntas de diversas muestras de duración heterogénea. El osciloscopio digital es capaz de obtener variaciones de tensión que duran una millonésima de segundo por lo que representa el mejor sistema existente para la realización de la validación del DAS-DAM. Los resultados obtenidos en las 50 pruebas realizadas reflejan una precisión del DAS-DAM de 1ms.

→Plantillas de contacto incorporadas al sistema DAS-DAM

Se trata de unas plantillas con sensores de contacto diseñadas para la realización de este estudio (figs.10, 11), que se colocan en el interior de los zapatos de los sujetos, de forma que los sensores pueden ser ubicados en diferentes lugares de la planta del pie, ocupando toda la superficie de la plantar, o sólo una zona concreta (por ejemplo la superficie plantar del calcáneo, del tercio medio externo del pie, sobre la cabeza del primer o quinto metatarsiano...). No se ubicaron sensores en los dedos para evitar que el movimiento de éstos (por ejemplo flexión de los mismos durante la fase de oscilación, o distonías propias de los pacientes) fuese registrado como un evento de apoyo. Los sensores incorporados a las plantillas, consisten en unos dispositivos comunicados entre si y que están conectados al módulo remoto del Sistema DAS-DAM (transportado por los sujetos) a través de un cable fino que sale por la parte lateral de los zapatos.

Cuando los sujetos caminan, en el momento de realizar el apoyo, se cierra un circuito eléctrico, el cual es considerado un evento que es registrado por el Sistema DAS-DAM e inmediatamente es transmitido como un valor numérico al ordenador. Este diseño permite obtener datos de tipo temporal, necesarios para el cálculo de la cadencia de paso de los sujetos, y del CV temporal del ciclo de zancada.

Las plantillas, los sensores de las mismas, y los cables que conectan los sensores al módulo remoto del Sistema DAS-DAM a la hora de realizar las pruebas, no suponen en ningún momento molestia para los sujetos.

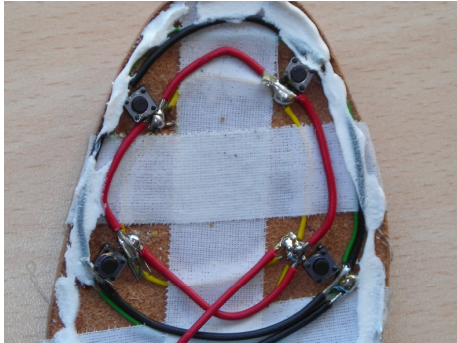


Fig.10. Sensores situados en las plantillas

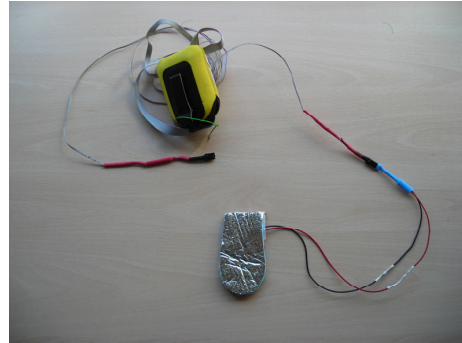


Fig.11. Plantillas conectada al módulo remoto del Sistema DAS-DAM

→Pasillo en el que se realizaron las pruebas

Las pruebas de evaluación de la marcha, se realizaron en un pasillo de 5,98 metros de largo, por 1,15 metros de ancho, el suelo del lugar en donde se realizaron dichas pruebas es de un material antideslizante y no contenía ningún tipo de marca visual.

En cada prueba, todos los sujetos (grupo de pacientes con EP, y grupo de sujetos control) tienen que recorrer el pasillo anteriormente descrito en una ida, tocar un marcador que está pegado en la pared a una distancia de 1,45 metros del suelo (para evitar que los sujetos giren antes de recorrer la distancia indicada), girar, y recorrer de nuevo el pasillo de vuelta hasta llegar al punto desde donde se ha iniciado la prueba (tocando de nuevo un marcador que está pegado en la pared), recorriendo un total de 11,96 metros. La consigna de tocar el punto tiene por objetivo garantizar que ningún sujeto se pare antes de atravesar las fotocélulas que delimitan el final de la prueba.

→Fotocélulas

Fueron utilizadas 2 parejas de Fotocélulas Tag Heuer © (HL2-11) infrarrojas (fig.12), con una regulación de bloqueo entre impulsos de 1/100 segundos hasta 2s. Una de las parejas de fotocélulas fue dispuesta en el inicio del pasillo de 5,98 metros (a una distancia de 0,60 m del punto de inicio), y la otra pareja de fotocélulas fue colocada al final de los 5,98 metros del pasillo (a una distancia de 1,37 m de la pared). Las fotocélulas se situaron a la altura de la cabeza-cuello de cada sujeto.

Ambas fotocélulas estaban conectadas a través de unos cables al módulo principal del Sistema DAS-DAM, con lo cual cada corte que se produzca en ellas es considerado un evento, que es registrado por el Sistema DAS-DAM e inmediatamente es transmitido como un valor numérico al ordenador.



Fig.12. Fotocélulas incorporadas al sistema DAS-DAM

Como los sujetos tienen que recorrer el pasillo en una ida y en una vuelta, van a cortar las fotocélulas 4 veces;

- cuando inician la prueba
- cuando llegan al final del pasillo en la ida
- cuando ya han terminado el giro, y se disponen a empezar a recorrer el pasillo de vuelta
- cuando llegan de nuevo al punto de partida de la prueba

El tener las fotocélulas colocadas como se ha descrito anteriormente, nos permite obtener datos de tipo espacio-temporal: tiempo que tardan los sujetos en recorrer el pasillo en la ida, y por tanto la velocidad de ida; tiempo que tardan en realizar el giro; y tiempo que tardan en recorrer el pasillo en la vuelta, y por tanto la velocidad de vuelta.

→Videocámaras

Se han utilizado 2 videocámaras, una videocámara Canon XL1 (fig.13) con una capacidad de captura de 25 imágenes por segundo, y una videocámara JVC (GR-DX95E) (fig.14), formato 8 mm, zoom 32x y con capacidad de capturar 25 imágenes por segundo. Ambas videocámaras se encuentran situadas en trípodes; una de ellas se encuentra situada al inicio del pasillo, y la otra videocámara se encuentra situada al final del mismo, de tal forma que todo el recorrido de los sujetos es registrado.



Fig.13. Videocámara Canon XL1 para la grabación de la marcha



Fig.14. Videocámara JVC (GR-DX95E)

4.2.3.2-Material utilizado para la intervención

Para llevar a cabo la estimulación rítmica auditiva y visual se ha utilizado un *Sistema de Estimulación Multi-Sensorial Rítmico miniaturizado portátil (SEMSR)*, y para ejecutar la estimulación rítmica somatosensorial se ha utilizado un *Sistema de Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea portátil (TENSMED 931 Enraf-Nonius)*, el cual fue modificado para permitir la estimulación rítmica a la frecuencia deseada.

A continuación describimos ambos equipos:

→Sistema de Estimulación Multi-Sensorial Rítmico miniaturizado portátil (SEMSR)

El SEMSR ha sido diseñado por el Grupo de Neurociencia y Control Motor de la Universidad de A Coruña (NEUROcom) según patente nº 20003053. Se trata de un estimulador multisensorial (en este estudio se ha utilizado la modalidad auditiva y visual), que permite proporcionar estímulos repetitivos rítmicos, a diferentes frecuencias.

La estimulación auditiva, se ha proporcionado mediante los auriculares del SEMSR (fig.15), los cuales emitían una señal auditiva rítmica, cuya frecuencia de estimulación era programada en el SEMSR. El sistema consta de un interruptor externo, el cual se utiliza para iniciar dicha estimulación.

Las gafas del SEMSR se han utilizado para proporcionar la estimulación visual. Las gafas contienen dos LEDs de color rojo (uno a cada lado) integrados en las monturas de las mismas (fig.15), de tal forma que los LEDs emiten un destello que perfectamente es percibido periféricamente por los sujetos, sin impedir dicho destello que los sujetos visualicen el trayecto que deben recorrer. La frecuencia de emisión de los LEDs se programa en el SEMSR, dicho equipo a su vez consta de un interruptor externo, el cual permite iniciar la estimulación.



Fig.15. Auriculares y gafas con dos LEDs, conectados al SEMSR

El tiempo de duración, tanto de los estímulos auditivos como visuales, es de 50 ms, mientras que el intervalo entre estímulos es configurable para obtener la frecuencia de estimulación deseada.

La señal auditiva es cuadrada con una frecuencia de 4625 Hz. Cada uno de los LEDs presenta un diámetro de 3mm, con una luminosidad de 50 mcd/m².

→Sistema de Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea portátil (TENSMED 931 Enraf-Nonius)

Para llevar a cabo la estimulación somatosensorial (que en este caso, ha consistido en provocar una contracción muscular a nivel del antebrazo, generándose una activación de la musculatura flexora dorsal del mismo), se ha utilizado un equipo TENS (Stimulation Nervious Electrical Transcutanea) Enraf-Nonius (fig.16), el cual era transportado por los sujetos, acoplado a un cinturón (es un equipo de pequeñas dimensiones, con un peso total de 180 gramos).



Fig.16. Equipo TENS con los electrodos

Es un equipo que presenta dos canales de estimulación, en cada uno de los cuales se acoplan los cables en los que van a ir conectados los electrodos (en cada canal pueden acoplarse dos electrodos), en este estudio sólo se ha utilizado un canal de estimulación, ya que nuestro objetivo era estimular un solo grupo muscular.

Dicho equipo permite programar la frecuencia de estimulación, el tiempo de impulso, el tipo de impulso utilizado, la intensidad, y el tiempo total de estimulación. En nuestro estudio se ha utilizado una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la marcha preferida (MP) de cada sujeto, se ha utilizado un impulso eléctrico bifásico simétrico rectangular con una duración de 350 microsegundos, y una intensidad de 35 mA (intensidad bien tolerada por los sujetos, capaz de generar una contracción bien definida perceptible por cada uno de los sujetos y visible por los examinadores que están realizando las pruebas).

Para la realización de este trabajo, se ha incorporado una pequeña modificación en el equipo, que ha consistido en acoplar un metrónomo para poder precisar la frecuencia de estimulación (fig.17), ya que el equipo viene programado de base para aumentar y disminuir la frecuencia de estimulación en ± 1 Hz, de forma que tras la modificación la

frecuencia de estimulación se puede configurar desde 40 a 210 estímulos/minuto (0,66-3,50 Hz), con incrementos/decrementos de ± 1 estímulo/minuto.

Para cada sujeto participante en el estudio, se han utilizado dos electrodos autoadhesivos de 5×5 cm. El equipo Tensmed 931, se alimenta con 2 pilas alcalinas LR6 1.5 V.



Fig.17. Equipo TENS con acoplamiento de un metrónomo

4.3-Protocolo

4.3.1-Pruebas Motoras realizadas

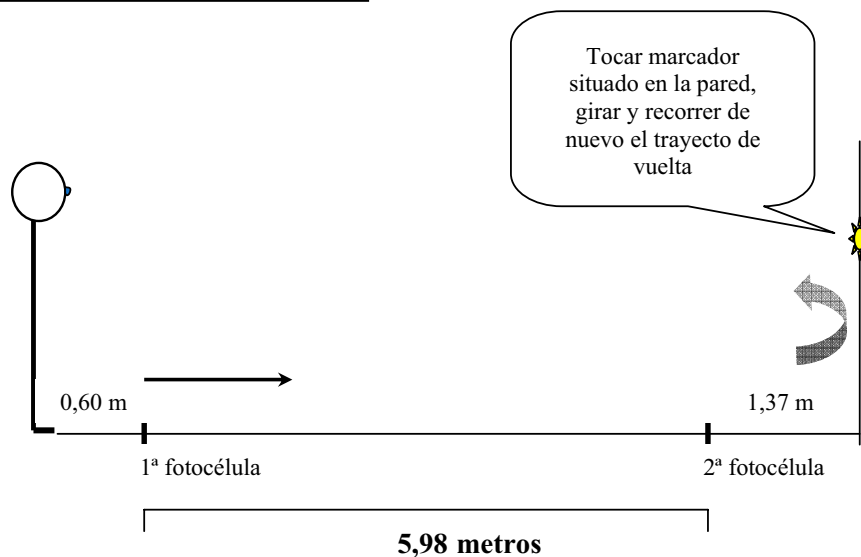


Fig.18. Trayecto que deben recorrer los sujetos en cada una de las pruebas motoras

Cada una de las pruebas motoras que tiene que realizar cada sujeto participante en el estudio (EP y grupo control), ha consistido en recorrer un pasillo de 5,98 metros de largo en una ida, tocar un marcador situado en la pared, girar, y recorrer de nuevo el pasillo de vuelta, hasta llegar al punto desde donde se ha iniciado la prueba (tocando de

nuevo un marcador). Esta prueba, cada sujeto la tiene que realizar en un primer momento sin presencia de estimulación y luego en presencia de cada una de las variedades sensoriales utilizadas (auditiva, visual, y somatosensorial).

Todas las pruebas motoras que deben realizar los sujetos incorporan la ejecución de un giro, giro que deben realizar después de tocar un marcador situado en la pared (para evitar que los sujetos giren antes de recorrer la distancia indicada), condición que además impide a los sujetos tener la libertad de realizar un giro con un ángulo amplio de ejecución “giro en U” (característica propia del giro en los pacientes con EP, para evitar perder la estabilidad) (Morris et al. 2001b, Willems et al. 2007). Al tener que realizar un giro sin poder realizarlo con un amplio ángulo de ejecución, se favorece la aparición de los CM durante este acto motor (Vaugoyeau et al.2003; Schaafsma et al. 2003; Willems et al. 2007), condición que nos interesa en este estudio, ya que pretendemos reproducir en la medida de lo posible, las situaciones más comunes en las que los EP presentan CM, y una de estas condiciones es la “ejecución de los giros” (Giladi et al. 1992).

Cada prueba motora, se repite dos veces (tanto en los EP, como en el grupo control), para calcular las variables cinemáticas de estudio a partir del promedio de los datos obtenidos en cada una de ellas.

4.3.1.1-Resumen de las pruebas motoras realizadas, y orden de ejecución de las mismas

Todas las pruebas motoras realizadas (*excepto las dos pruebas realizadas en “pico de dosis”, que se han utilizado para calcular la frecuencia de estimulación a utilizar*), se han llevado a cabo en presencia de una puerta simulada situada en la mitad del pasillo (la puerta se ha simulado con un telón negro que iba de techo a suelo, en el cual se ha recortado el tamaño de una puerta real, a través de la cual, los sujetos tenían que pasar tanto en el trayecto de ida como en el trayecto de vuelta), con el objetivo de reproducir en la medida de lo posible, las situaciones más comunes en las que los EP presentan CM (inicio, cruzar por un lugar estrecho –puerta-, girar, llegar a un objetivo determinado) (Giladi et al. 1992).

Aunque ya se ha citado con anterioridad, como las pruebas motoras que se realizan en este estudio se llevan a cabo en “pico de dosis” y en “fin de dosis”, creemos necesario definir cada una de estas situaciones.

Se considera que un paciente está en “pico de dosis” cuando la medicación empieza a tener su máximo efecto, aproximadamente a los 40-45 minutos después de haber tomado la medicación antiparkinsoniana, este estado debe ser confirmado por el propio paciente, además de también poder confirmarse a través de los resultados obtenidos en la puntuación de la UPDRS. Así mismo, se considera que un paciente está en “fin de dosis” cuando la medicación disminuye su efecto apareciendo de nuevo síntomas propios de la EP, este estado empieza a producirse 20 minutos antes de la siguiente toma de medicación, al igual que el “pico de dosis”, es un estado que necesita ser confirmado por el propio paciente además de poder ser confirmado por los resultados de la propia evaluación neurológica (Defer et al. 1999; Jankovic 2005).

Pruebas realizadas en “pico de dosis”	Pruebas realizadas en “fin de dosis”
<p>-MP: marcha preferida, sin estimulación (para determinar la frecuencia de estimulación a utilizar).</p> <p>La frecuencia de estimulación que se va a utilizar, corresponderá con el +10% de la cadencia de paso de la MP, y se utilizará en “fin de dosis”.</p>	<p>*ESTIMULACIÓN AUDITIVA y VISUAL</p> <p><i>Siempre en presencia de la puerta , valoramos:</i></p> <p>-MP: marcha preferida, sin estimulación.</p> <p>- 110% MA: Marcha en presencia de estimulación rítmica auditiva, mediante la utilización de un metrónomo conectado a unos auriculares, utilizando una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la MP.</p> <p>- 110% MV: Marcha en presencia de estimulación rítmica visual, mediante la utilización de un metrónomo conectado a unas gafas con un par de LEDs, utilizando una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la MP.</p> <p>*ESTIMULACIÓN SOMATOSENSORIAL</p> <p><i>Siempre en presencia de la puerta, valoramos:</i></p> <p>-MP: marcha preferida, sin estimulación.</p> <p>- 110% MT: Marcha en presencia de estimulación rítmica somatosensorial, mediante la utilización de un TENS, utilizando una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la MP.</p>

La utilización de la estimulación rítmica auditiva y visual, se ha llevado a cabo en una misma sesión de trabajo, presentando ambas estimulaciones siguiendo un diseño balanceado (a un sujeto se le presenta primero la estimulación auditiva seguida de la estimulación visual; y al siguiente sujeto se le invierte el orden de las estimulaciones), para controlar el posible efecto que una variedad sensorial pueda tener sobre la otra, si bien la estimulación rítmica somatosensorial se ha aplicado en otra sesión de trabajo, por lo tanto los sujetos que recibieron este tipo de estimulación, repitieron todo el protocolo realizado en las otras variedades sensoriales (primer día en “pico de dosis”; MP sin estimulación, y al día siguiente en “fin de dosis”; MP sin estimulación, seguido de 110% MT, ambas pruebas realizadas en presencia de la puerta).

4.3.1.2-Descripción de las pruebas motoras realizadas

Los pacientes con EP se valoran dos días consecutivos, el primer día en “pico de dosis” se valora la MP de cada paciente, ya que a partir de esta prueba se calculará la frecuencia de estimulación a utilizar en “fin de dosis”. Al día siguiente en “fin de dosis”, se valora inicialmente la MP de cada sujeto sin aplicar estimulación, ya que esta es la prueba sobre la cual se establecen las posteriores comparaciones, y a continuación se realizan las pruebas con estimulación.

Los sujetos control, se valoran un solo día, realizándose en la misma sesión de trabajo la valoración de la MP y la aplicación de la estimulación.

→Pruebas desarrolladas en “pico de dosis”

***Marcha Preferida (MP)**

Objetivo: Determinar la cadencia de paso utilizada por cada sujeto en su marcha preferida, cuando estos se encuentran en “pico de dosis”, para a partir de ese dato, establecer la frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto.

Distancia registrada: un total de 11,96 metros (5,98 m. ida , y 5,98 m. vuelta).

Frecuencia de estimulación: sin estimulación.

Variables de estudio:

-Cinemáticas: cadencia de paso durante la realización de la prueba, excluyendo la fase de giro.

Instrucciones dadas a los sujetos: “Camina a lo largo del pasillo a tu ritmo normal, toca el punto que está en aquella pared, gira, vuelve aquí y toca este punto que tenemos en esta pared”.

→Pruebas desarrolladas en “fin de dosis”

***Marcha Preferida (MP)**

Objetivo: contabilizar el número, el tiempo de duración, así como el lugar de aparición de los CM (inicio de la marcha, al cruzar un lugar estrecho, al girar, o al llegar a un objetivo determinado) desarrollados en los pacientes con EP, además de analizar las variables cinemáticas (CV temporal del ciclo de zancada, tiempo de giro, cadencia de paso, velocidad de la marcha, y amplitud de paso).

Distancia registrada: un total de 11,96 metros (5,98 m. de ida , y 5,98 m. de vuelta), y el giro.

Frecuencia de estimulación: sin estimulación.

Variables de estudio:

-CM: número, media del tiempo de duración, así como el lugar de aparición de los mismos en los pacientes con EP.

-Cinemáticas: CV temporal del ciclo de zancada, tiempo de giro, cadencia de paso, velocidad de la marcha, y amplitud de paso.

Instrucciones dadas a los sujetos: “Camina a lo largo del pasillo a tu ritmo normal, toca el punto que está en aquella pared, gira, vuelve aquí y toca este punto que tenemos en esta pared”.

***Marcha utilizando estimulación sensorial rítmica (110% MA, 110%MV, 110%MT)**

En presencia de estimulación, la prueba de marcha realizada es la misma, lo único que varía es el tipo de estímulo utilizado (auditivo, visual o somatosensorial).

Objetivo: determinar la influencia de la estimulación sensorial rítmica, sobre la marcha parkinsoniana, utilizando una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la MP, utilizando las variedades sensoriales auditiva, visual y somatosensorial.

Distancia registrada: un total de 11,96 metros (5,98 m. ida , y 5,98 m. vuelta), y el giro.

Frecuencia de estimulación: 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto.

Variables de estudio:

-CM: número, media del tiempo de duración, así como el lugar de aparición de los mismos en los pacientes con EP.

-Cinemáticas: CV temporal del ciclo de zancada, tiempo de giro, cadencia de paso, velocidad de la marcha, y amplitud de paso.

Instrucciones dadas a los sujetos: “Camina realizando el mismo recorrido que en la prueba anterior, pero haciendo coincidir cada uno de tus pasos con cada uno de los estímulos proporcionados”.

4.3.2- Justificación de los parámetros y de las características de las pruebas motoras realizadas

→**Justificación de la utilización de la prueba de MP, como prueba de base para realizar las posteriores comparaciones y como prueba para el cálculo de la frecuencia de estimulación a utilizar**

En nuestro estudio, utilizamos la prueba de MP como la prueba de base sobre la cual se establecen las posteriores comparaciones, para conocer los efectos de las diferentes variedades sensoriales utilizadas sobre las variables de estudio. Se ha seleccionado esta prueba por ser la marcha que utilizan los sujetos habitualmente para desplazarse y realizar las AVD.

Por otro lado, ésta también ha sido la prueba a partir de la cual se ha calculado la frecuencia de estimulación a utilizar con las diferentes variedades sensoriales. Esta elección a sido así, porque previamente a la realización de este estudio, miembros de nuestro grupo de investigación (Arias y Cudeiro 2008), han determinado que en

pacientes con EP que se encuentren en estadios avanzados de la enfermedad, la estimulación auditiva rítmica a una frecuencia ligeramente superior a la cadencia de paso de la MP, aumenta la amplitud de paso, la velocidad y reduce el CV temporal del ciclo de zancada, estando esta última variable asociada a los CM (Hausdorff et al. 2003). Por este motivo, cuando se ha planteado realizar el trabajo que se está exponiendo se ha optado directamente por utilizar la prueba de MP, a partir de la cual se calculará la frecuencia de estimulación utilizada con cada una de las variedades sensoriales (auditiva-visual-somatosensorial).

→Justificación del trayecto recorrido por los sujetos

En cada prueba motora, todos los sujetos tienen que recorrer un pasillo de 5,98 metros en la ida y en la vuelta, recorriendo un total de 11,96 metros.

En la literatura existe un importante número de estudios, en los cuales el análisis de la marcha parkinsoniana se realiza en pasillos de menos de 15 metros de longitud, pudiendo destacar los trabajos realizados por Morris et al. (1994, 1996, 1998), y Thaut et al. (1996,1997). Así mismo, Morris et al. (1996) en el estudio donde analiza la fiabilidad de las variables cinemáticas (cadencia, amplitud y velocidad) para el análisis de la marcha en los EP, utiliza un pasillo de 10 metros.

En nuestro estudio el trayecto recorrido por todos los sujetos participantes, es de 11,96 metros, trayecto que se encuentra en concordancia con lo reportado en la literatura en diversos estudios, cuando el objetivo es evaluar “in situ” los efectos de las diferentes variedades sensoriales sobre la marcha en los EP. Quizás la diferencia más notoria entre nuestro estudio y la mayoría de los trabajos publicados, no sea tanto la longitud del trayecto recorrido en cada prueba motora, sino más bien radica en que en la mayoría de los trabajos publicados los pacientes recorren un pasillo en línea recta, sin incorporar giros y cruces de puertas, condiciones que si están presentes en nuestro estudio, y que pasamos a justificar a continuación.

→Justificación de la incorporación de un giro en las pruebas realizadas, y la colocación de una puerta simulada en la mitad del trayecto

Todas las pruebas motoras realizadas por los sujetos, incorporan la ejecución de un giro, y se han llevado a cabo en presencia de una puerta simulada situada en la mitad del pasillo (la puerta simulada se ha utilizado en todas las pruebas realizadas sólo en “fin de dosis”), estas dos características de las pruebas se han incorporado con el objetivo de reproducir en la medida de lo posible, las situaciones más comunes en las que los EP presentan CM (inicio de la marcha, cruzar por un lugar estrecho –puerta-, girar, llegar a un objetivo determinado) (Giladi et al. 1992).

El giro que deben realizar los sujetos de nuestra muestra es un giro en torno al eje longitudinal, evitando realizar un giro en “U” con un amplio ángulo de ejecución del mismo (característica propia del giro de los pacientes con EP, para evitar perder la estabilidad) (Morris et al. 2001b, Willems et al. 2007), lo que favorece la aparición de los CM (Vaugoyeau et al.2003; Schaafsma et al. 2003; Willems et al. 2007), posiblemente por la pobre coordinación bilateral existente entre los MM.II, además de

existir una alteración en la realización de funciones asimétricas, especialmente durante las tareas que requieren de un alto grado de coordinación de izquierda-derecha, como es el caso de la ejecución de los giros (Plotnik et al. 2005, 2008). Por lo anteriormente comentado, las características propias del giro que utilizamos en las pruebas motoras favorecen la aparición de los CM, condición que nos interesa para el desarrollo de este trabajo.

→Justificación del número de repeticiones en cada una de las prueba motora

Cada prueba motora, se repite dos veces (tanto en los pacientes con EP, como en el grupo control), para calcular las variables cinemáticas de estudio a partir del promedio de los datos obtenidos en cada una de ellas.

La elección de repetir cada prueba dos veces viene dada con el objetivo de realizar el menor número de pruebas y tener datos representativos de cada sujeto, que nos permita obtener un promedio de cada una de las variables de estudio. Si realizásemos sólo una vez cada prueba, podría darse el caso de que los resultados obtenidos pudiesen ser debidos a una mala ejecución aislada, obteniendo datos poco representativos de cada sujeto, por el contrario si repitiésemos las pruebas más de dos veces, el tiempo total de la sesión de trabajo se alargaría, aspecto que no nos favorece, puesto que no olvidemos que estamos realizando las valoraciones en “fin de dosis”, con el riesgo de que los pacientes no pudiesen finalizar las pruebas.

→Justificación de la utilización de las tres variedades sensoriales utilizadas; auditiva-visual-somatosensorial.

Además del estudio de la MP, imprescindible para la caracterización de la marcha tanto en los EP como en los controles, hemos utilizado tres variedades sensoriales (estimulación rítmica auditiva, visual y somatosensorial), utilizando una frecuencia de estimulación que se corresponde con el 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, con el objetivo de conocer el efecto “in situ” que provoca los diferentes tipos de estimulación, sobre el número y la media del tiempo de duración de los CM, así como sobre las variables cinemáticas de la marcha.

Hemos seleccionado la utilización de una estimulación auditiva y visual, ya que en la literatura se encuentran numerosos estudios que utilizan estos tipos de estimulación (*estímulos visuales* con una connotación espacial o temporal (Martin et al. 1967; Morris et al. 1994 a b, 1995, 1996, 2005; Azulay et al. 1999, 2006; Hanakawa et al. 1999; Lewis et al. 2000; Kompoliti et al. 2000; Marchese et al. 2000; Cubo et al. 2003; Suteerawattananon et al. 2004; Rochester et al. 2005; Van Weger et al. 2006; Sidaway et al. 2006; Arias y Cudeiro 2008) y *estímulos auditivos* (Morris et al. 1994b, 1998; Miller et al. 1996; Enzensberger y Fischer 1996; Thaut et al. 1996, 2001; McIntosh et al. 1997; Marchese et al. 2000; Freedland et al. 2002; Howe et al. 2003; Fernández del Olmo y Cudeiro 2003, 2005; Suteerawattananon et al. 2004; Rochester et al. 2005, 2007. Fernández del Olmo et al. 2006; Willems et al. 2006; Arias y Cudeiro 2008), con resultados beneficiosos sobre la marcha de los EP, proporcionándonos datos que podemos utilizar y contrastar con los datos que nosotros obtengamos.

La elección de utilizar una estimulación somatosensorial, ha sido motivada porque existen escasos trabajos en los que se utiliza dicha estimulación, con el objetivo de mejorar la marcha de los pacientes con EP. En la literatura, cuando se lleva a cabo una estimulación somatosensorial, los *estímulos somatosensoriales* más utilizados, son los estímulos táctiles y vibratorios (Enzensberger y Fischer 1996; Enzensberger et al. 1997; Burleigh-Jacobs et al. 1997; Marchese et al. 2000; Dibble et al. 2004; Van Wegen et al. 2006; Novak y Novak 2006; Nieuwboer et al. 2007; Rochester et al. 2007), sin existir hasta este momento ningún trabajo publicado en el que se utilice el mismo tipo de estimulación somatosensorial que el utilizado por nosotros. Por este motivo, en nuestro estudio además de utilizar una estimulación rítmica auditiva y visual hemos utilizado una estimulación somatosensorial consistente en generar una contracción muscular, con el objetivo de imponer un ritmo, de tal manera que los sujetos deben caminar al ritmo que le marca dicha contracción.

→Justificación de los parámetros utilizados en la estimulación somatosensorial

Utilización del estímulo en el antebrazo del miembro superior no dominante

La contracción muscular la hemos generado en la musculatura flexora dorsal del antebrazo, a través de un estímulo eléctrico proporcionado por un equipo TENS, de tal manera que hemos colocado un electrodo 4 cm. por encima de la línea de flexión dorsal de la muñeca (actuando así sobre los puntos motores del extensor largo del pulgar y del extensor del índice) (Gersh 1992; Robinson 1994) , y el otro electrodo 6 cm. por debajo de la línea de flexión del codo (actuando sobre el extensor largo y sobre el extensor corto radial) (Gersh 1992; Robinson 1994).

Hemos determinado estimular el antebrazo del miembro superior no dominante, para evitar que la percepción de la contracción muscular se viera perturbada, tanto al finalizar la ida como la vuelta del trayecto, cuando los sujetos tienen que tocar los marcadores situados en la pared (marcadores que van a tocar con el miembro superior dominante).

La estimulación la realizamos en esta zona corporal, por ser una zona en la cual los sujetos tienen una clara percepción de la contracción muscular, además de ser una zona fácilmente visible para los examinadores que están realizando las pruebas. Así mismo, esta zona corporal es de fácil acceso para que los propios pacientes puedan colocarse ellos mismos los electrodos, en caso de que esta variedad sensorial resulte ser beneficiosa en la mejora de la marcha en estos pacientes.

Utilización de un tiempo de impulso de 350 microsegundos

El tiempo de impulso utilizado ha sido de 350 microsegundos, la elección de esta duración del impulso viene dada, porque en la literatura se hace referencia a que se debe utilizar tiempos de impulso que consigan despolarizar el mayor número de unidades motoras pero con la menor molestia para el paciente, considerando que con tiempos de impulso superiores a los 400 microsegundos los pacientes tienen una sensación de calambre, desagradable para ellos mismos (Cometi 2001).

Si lo que queremos conseguir con el estímulo eléctrico es una contracción muscular, los tiempos de impulso más utilizados oscilan entre 100-400 microsegundos, utilizando preferentemente tiempos de entre 250-400 microsegundos si se trabaja con frecuencias de estimulación bajas (como es nuestro caso que se utilizan frecuencias por debajo de 2 Hz) (Rodríguez 2004; Bax et al. 2005).

Hay que señalar que la utilización de tiempos de impulso bajos (por debajo de 200 microsegundos) activan/reclutan fibras de contracción rápida, y tiempos de impulso altos (por encima de 300 microsegundos) activan/reclutan fibras de contracción lenta (Rodríguez 2004). Al utilizar un tiempo de impulso de 350 microsegundos, estamos garantizando el conseguir una contracción muscular óptima, activando fibras de contracción rápida y de contracción lenta (Rodríguez 2004). No debemos de olvidar que estamos trabajando con frecuencias de estimulación muy bajas, y con estas frecuencias si utilizásemos tiempos de impulso bajos no generaríamos una reclutación temporal y espacial óptima (Rodríguez 2004; Bax et al. 2005).

Tipo de estímulo eléctrico

Utilizamos un impulso bifásico simétrico rectangular, ya que con este tipo de impulso se evita la acomodación de las fibras musculares al estímulo eléctrico, además de ser un estímulo con mayor capacidad de despolarización de membrana (produce cambios repentinos, cortos y rápidos en las terminaciones nerviosas sensitivas) (Rodríguez 2004).

Intensidad del estímulo eléctrico utilizado

Hemos utilizado una intensidad de 35 mA, se ha seleccionado esta intensidad por ser bien tolerada por los sujetos (se ha probado antes de la realización del estudio), además de generar una contracción bien perceptible por los mismos y visible por los examinadores que están realizando las pruebas.

Se ha utilizado la misma intensidad para todos los sujetos, puesto que aunque no hay referencias en la literatura de la utilización de este tipo de estimulación somatosensorial con el objetivo de mejorar la marcha en la EP, se podría pensar que no sólo las diferentes frecuencias de estimulación pueden generar diferentes efectos, sino que la utilización de diferentes intensidades también podrían variar los efectos obtenidos.

→Justificación de la frecuencia de estimulación utilizada

La frecuencia de estimulación que hemos utilizado, se corresponde con el 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto. Se ha decidido utilizar esta frecuencia de estimulación basándonos/apoyándonos en datos previos obtenidos por miembros pertenecientes a nuestro grupo de investigación (Arias y Cudeiro 2008).

Concretamente Arias y Cudeiro (2008), mediante la utilización de dos tipos de estimulación (auditiva y visual), determinan que en pacientes con EP en estadios avanzados de la enfermedad (característica que presenta nuestra muestra de pacientes), la estimulación auditiva rítmica a una frecuencia ligeramente superior a la cadencia de paso de la MP de cada sujeto (alrededor del +10% de la cadencia de paso), aumenta la

amplitud de paso, la velocidad de la marcha y reduce el CV temporal del ciclo de zancada, estando esta última variable asociada al riesgo de padecer CM (Hausdorff et al. 2003) y a la aparición de las caídas (Schaafsma et al. 2003).

Partiendo de estos resultados, nos ha interesado investigar si esta misma frecuencia de estimulación (110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto) utilizando varias variedades sensoriales (auditiva-visual-somatosensorial), es óptima para reducir el número y la media del tiempo de duración de los CM.

→Justificación de las variables de estudio; evaluación de los CM presentes en los EP y de las variables cinemáticas

En este trabajo, nos hemos centrado de forma prioritaria en el análisis de los CM presentes en los pacientes con EP. Especialmente relevante ha sido nuestro interés por conocer el efecto de las diferentes variedades sensoriales utilizadas (auditiva-visual-somatosensorial) sobre el número, la media de tiempo de duración, así como el lugar de aparición de los CM. Por ello, esas variables, que han sido reconocidas en la literatura como importantes en relación a la EP (Giladi et al. 1992; Enzensberger y Fischer 1996; Enzensberger et al. 1997; Kompoliti et al. 2000; Cubo et al. 2004; Willems et al. 2006), han sido incorporadas a nuestro estudio.

Las variables cinemáticas estudiadas fueron: cadencia de paso, velocidad de la marcha, amplitud de paso, CV temporal del ciclo de zancada, y tiempo de giro. Las tres primeras las hemos seleccionado porque se encuentran alteradas en los pacientes con EP, y han sido documentadas y objeto de estudio de numerosos autores (Thaut et al. 1996; Morris et al. 1996, 1998, 1999, 2005; Azulay et al. 1999; Lewis et al. 2000; Giladi et al. 2001; Nieuwboer et al. 2001, 2006; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Okuma 2006; Arias y Cudeiro 2008), siendo documentada la fiabilidad de su utilización en el estudio de la marcha realizado por Morris et al. (1996). Si bien hay estudios que indican que la cadencia de paso no se encuentra alterada en estos pacientes (Morris et al. 1994^a, 1996, 1998, 2005; Hausdorff et al. 1998; Lewis et al. 2000; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Rochester et al. 2005; Arias y Cudeiro 2008).

Sin embargo, el CV temporal y el tiempo de giro aunque son variables menos estudiadas y conocidas, también se encuentran deterioradas en los pacientes con EP, siendo de interés para algunos autores (Blin et al. 1990, 1991; Ueno et al. 1993; Hausdorff et al. 1998, 2001, 2007; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Willems et al. 2007; Arias y Cudeiro 2008; Hong et al. 2008). Los EP tienen grandes dificultades para mantener una baja variabilidad temporal en la ejecución de los pasos (Blin et al. 1991; Hausdorff et al. 1998, 2003, 2007; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Arias y Cudeiro, 2008), aspecto motor que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad (Arias y Cudeiro 2008), con el riesgo de padecer caídas (Schaafsma et al. 2003), así como con la presencia de CM (Hausdorff et al. 2003). Además, estos pacientes también tienen dificultad para realizar el giro, realizándolo sin disociar la cintura escapular de la cintura pélvica (Hong et al. 2008), utilizan un mayor número de pasos y de tiempo en la ejecución del mismo (Morris et al. 2001b; Stack et al. 2004; Willems et al. 2007; Hong et al. 2008), al mismo tiempo que realizan el giro con un mayor ángulo de ejecución que los sujetos sanos (Morris et al. 2001b; Willems et al. 2007).

→Justificación de por qué se valora a los EP dos días consecutivos, y se realiza la estimulación en “fin de dosis”

A todos los sujetos del grupo experimental, los hemos valorado 2 días consecutivos, un día en “pico de dosis” y al día siguiente en “fin de dosis”.

En “pico de dosis” hemos evaluado cinemáticamente la MP de cada sujeto, para a partir de la cadencia de paso, calcular la frecuencia de estimulación a utilizar. La elección de calcular la frecuencia de estimulación a partir de la cadencia de paso en “pico de dosis” viene dada porque nosotros necesitamos conocer la cadencia de paso de cada paciente en una situación en la que no aparezcan CM, siendo en el estado de “pico de dosis” poco probable que éstos se desarrollen (Giladi et al. 2000, 2001; Bartels et al. 2003; Schaafsma et al. 2003).

La estimulación (auditiva, visual, y somatosensorial), se ha llevado a cabo en “fin de dosis”, puesto que uno de nuestros objetivos, es determinar cómo influye los diferentes tipos de estimulación sobre el número y la media del tiempo de duración de los CM, siendo lo más habitual que éstos se desarrollen en “fin de dosis” (Giladi et al. 2000, 2001; Bartels et al. 2003; Schaafsma et al. 2003). Además, si resultase ser beneficiosa alguna de las variedades sensoriales que estamos estudiando, sería una estimulación a utilizar preferentemente en “fin de dosis”, para que desde ese momento hasta que la siguiente toma de medicación haga efecto, los pacientes sean capaces de mantener una marcha funcional así como evitar o reducir en la medida de lo posible la aparición de los CM.

4.3.3- Variables de estudio

A continuación se define cada una de las variables de estudio:

-CM: Se ha registrado el número, la media del tiempo de duración, así como el lugar de aparición de los CM (al inicio de la marcha, al cruzar por un lugar estrecho (puerta), al girar, o al llegar al objetivo deseado), en cada una de las pruebas realizadas.

El análisis de los CM se realizó a partir de las grabaciones realizadas (sin sonido) en cada una de las pruebas motoras, y fue llevado a cabo por una investigadora ciega al objetivo y diseño del experimento.

-CV_{temporal del ciclo de zancada}: expresado en %, esta variable es calculada a partir de los datos proporcionados por las plantillas, y se calcula a partir de los registros del tiempo de contacto, e intervalos entre contactos de cada una de las diferentes zancadas.

$$CV \text{ temporal} = (\text{desviación típica} / \text{media}) \times 100$$

-Tiempo de giro: expresado en s., se calcula a partir de los datos proporcionados por la fotocélula de fin de pista, ya que ésta es cortada por cada sujeto antes de iniciar y después de finalizar el giro.

-Cadencia de paso: expresada en pasos/s, fue calculada a partir del número de zancadas (realizadas por cada sujeto en la ida y en la vuelta del trayecto seleccionado), y el tiempo utilizado para la realización de dichas zancadas.

$$\text{Cadencia} = \frac{\text{N}^\circ \text{ zancadas} \times 2}{\text{tiempo utilizado}}$$

-Velocidad: expresada en m/s, calculada a partir de los parámetros del espacio recorrido, dividido entre el tiempo utilizado para recorrer dicho espacio.

$$\text{Velocidad} = \text{espacio} / \text{tiempo}$$

-Amplitud de paso: expresado en metros, fue calculada a partir de los datos de la velocidad y la cadencia.

$$\text{Velocidad} = \text{cadencia} \times \text{amplitud} \quad \text{Amplitud} = \text{velocidad} / \text{cadencia}$$

Los valores de cada una de las variables cinemáticas para cada prueba son producto del promedio de las dos repeticiones realizadas en cada condición (MP y estimulación).

4.3.4- Pruebas Estadísticas realizadas

Para el análisis estadístico, se ha considerado que las diferencias son significativas, si se obtiene un valor de $p \leq 0.05$.

Se han realizado las siguientes pruebas:

-Prueba de Shapiro-Wilk; para determinar si los datos que estamos manejando responden a una distribución normal.

-Prueba de homogeneidad de Levene; para comprobar la igualdad de las varianzas entre grupos.

-Pruebas paramétricas:

-“t” de Student para muestras independientes; utilizada para analizar si existen diferencias en las variables entre los dos grupos de estudio.

-ANOVA de medidas repetidas (ANOVA- MR); utilizada para analizar los efectos de las diferentes estimulaciones sobre las variables de estudio.

En cada una de las variedades sensoriales utilizadas, se ha realizado un ANOVA-MR con un factor intra-sujeto con 2 niveles (MP-110% estimulación), y un factor inter-sujeto (factor grupo) también con 2 niveles (EP “fin de dosis”, grupo control).

-“t” de Student para muestras dependientes; utilizada cuando se hace una comparación por pares, para determinar los efectos de las diferentes estimulaciones sobre las variables de estudio.

-Pruebas no paramétricas:

-Prueba de U MANN-WHITNEY; utilizada para analizar si existen diferencias en las variables entre los dos grupos de estudio.

-Prueba de los rangos con signo de WILCOXON; utilizada para analizar los efectos de las diferentes estimulaciones sobre las variables de estudio.

En el siguiente apartado de este estudio, apartado de resultados, se representa en gráficos los datos de las variables que responden a una distribución normal, por el contrario, los datos de las variables que no responden a la normalidad se reportan a través de tablas.

Resultados

RESULTADOS

5.1- ESTIMULACIÓN AUDITIVA Y ESTIMULACIÓN VISUAL

5.1.1- Caracterización de la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control

A- Congelamientos de la Marcha (CM)

Durante la marcha preferida de los pacientes se han registrado un total de 39 bloqueos motores, con una media de tiempo de duración de 1,01 s ($\pm 1,87$) (ver tabla 7).

El número de CM que se desarrollan, está significativamente relacionado con el lugar de aparición de los mismos ($X^2(3) = 10.33$, $p=0.016$), siendo mayor el número de CM que aparecen en el giro, seguidos de los que aparecen en el inicio de la marcha y en la puerta, y por último los que se desarrollan en la aproximación a los puntos que están situados en la pared (ver tabla 7).

Tabla 7. Lugar de aparición de los CM durante la marcha espontánea

		Inicio de la marcha	Puerta	Giro	Aproximación a puntos situados en la pared (finalizar ida y/o finalizar vuelta)
Nº de CM	39	11 (28,20%)	10 (25,64%)	16 (41,02%)	2 (5,12%)
Media del tiempo de duración de los CM	1,01 ($\pm 1,87$) <i>0,45 [0,00-6,74]</i>				

B- Variables cinemáticas

El $CV_{temporal}$ del ciclo de zancada y el tiempo de giro, han resultado ser significativamente mayores en los EP en comparación con el grupo control (ver tabla 8).

En la *cadencia de paso*, no se han encontrado diferencias significativas entre los EP y el grupo control (ver tabla 8, fig.19).

Así mismo, en la *velocidad de la marcha* y en la *amplitud de paso* se han encontrado diferencias significativas entre los EP y los controles, estando ambas variables disminuidas en el grupo de los EP (ver tabla 8, figs.20 y 21).

Tabla 8. Valores de las variables cinemáticas en la marcha espontánea

	EP	CONTROLES	T Student	U Mann-Whitney
C.V (%)	11,00 ($\pm 17,77$) 4,19 [2,47-62,78]	2,41 ($\pm 0,62$) 2,36 [1,65 -3,49]		Z= -3.291 p=0.001
Tiempo de Giro (s)	21,32 ($\pm 54,18$) 5,05 [3,45-193,30]	2,40 ($\pm 0,54$) 2,20 [1,63-3,49]		Z= -4.099 p<0.001
Cadencia (pasos/s)	1,68 ($\pm 0,23$)	1,83 ($\pm 0,11$)	t (22)=1.974 p=0.061	
Velocidad (m/s)	0,73 ($\pm 0,29$)	1,24 ($\pm 0,14$)	t (16,14)=5.369 p<0.001	
Amplitud (m/paso)	0,42 ($\pm 0,16$)	0,67 ($\pm 0,05$)	t (13,48)=4.890 p<0.001	

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; la *mediana [rango]* sólo en las variables cuyos datos no responden a una distribución normal; así como el valor de la T, de la Z y la significación

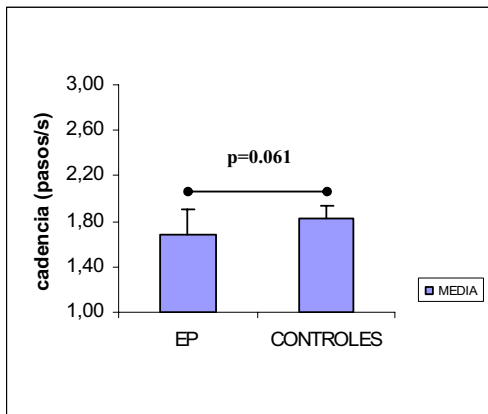


Fig.19. Cadencia de paso en la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control

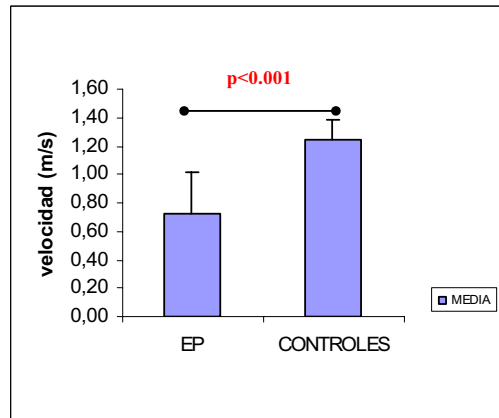


Fig.20. Velocidad en la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control

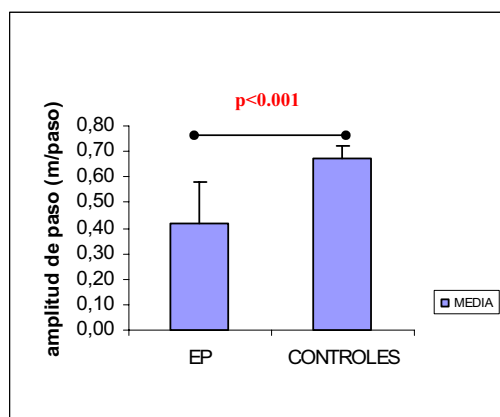


Fig.21. Amplitud de paso en la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control

*El CV_{temporal} del ciclo de zancada, es mayor en los EP respecto al grupo control.

*Los EP tardan más tiempo en realizar el giro que los sujetos control.

*Los pacientes con EP caminan más despacio y con pasos más cortos que los sujetos control.

5.1.2- Análisis de los efectos de la estimulación auditiva sobre la marcha de los EP y del grupo control

A- Congelamientos de la marcha (CM)

Según los datos obtenidos a través de la prueba de Wilcoxon, el número de CM que se desarrollan, así como la media del tiempo de duración de dichos bloqueos motores, se ven influenciados por la estimulación auditiva utilizada, disminuyendo significativamente dichas variables (ver tabla 9, fig.22).

Tabla 9. Efectos de la estimulación auditiva sobre los CM

	MP	110% MA	Prueba Wilcoxon
Nº de CM	39	10	Z= -2.058 p=0.040
Media del tiempo de duración de los CM	1,01 (\pm 1,87) 0,45 [0,00-6,74]	0,29 (\pm 0,40) 0,00 [0,00-1,04]	Z= -1.960 p=0.050

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; la *mediana [rango]* sólo para las variables cuyos datos no responden a una distribución normal; así como el valor de la Z y la significación.

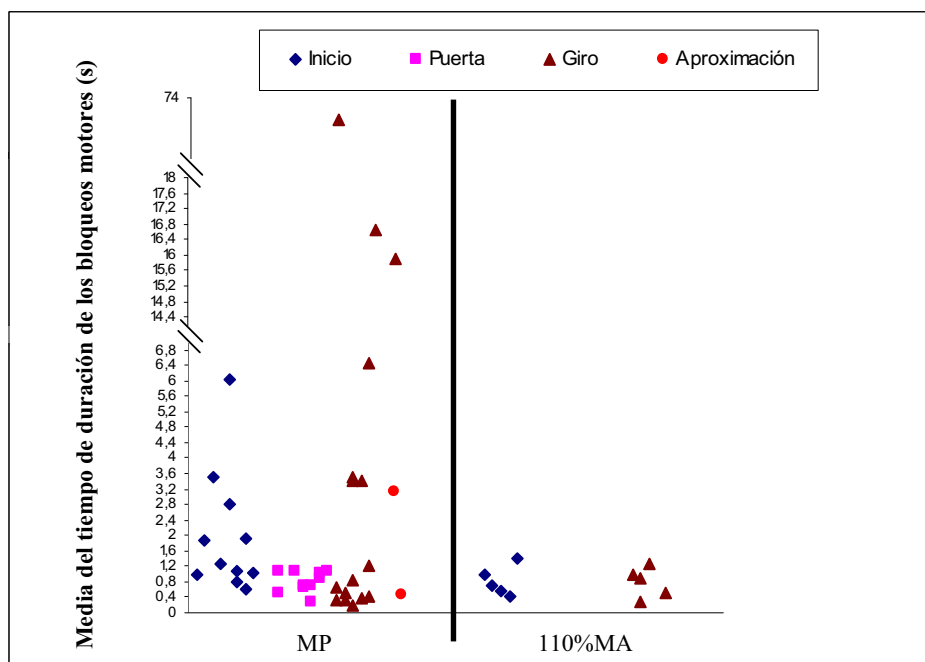


Fig.22. Efectos de la EAR sobre el número de CM, la media del tiempo de duración, y el lugar de aparición de los mismos

La estimulación auditiva rítmica en los EP, reduce el número y la media del tiempo de duración de los CM

B- Variables cinemáticas

La prueba de Wilcoxon y la T Student para muestras relacionadas, indican que el $CV_{temporal}$ del ciclo de zancada cuando se utiliza la estimulación auditiva, disminuye significativamente en el grupo de los EP, sin embargo, en el grupo control ha aumentado alcanzando valores significativos (ver tabla 10).

Así mismo, las mismas pruebas estadísticas, indican que el *tiempo de giro* no se ve influenciado por la estimulación auditiva realizada, en ninguno de los dos grupos (ver tabla 10).

El análisis del ANOVA-MR, ha detectado un efecto significativo del factor estimulación auditiva sobre la *cadencia de paso*, y la *velocidad de la marcha*, quiere esto decir, que estas dos variables cinemáticas se ven influenciadas por la estimulación auditiva utilizada, aumentando ambas con dicha estimulación. Así mismo, no se ha detectado interacción entre los factores grupo*estimulación auditiva, en ninguna de las dos variables, lo que demuestra que la estimulación auditiva afecta de manera similar a los dos grupos. El factor inter-sujeto (grupo) en las variables *cadencia de paso* y *velocidad de la marcha*, ha sido significativo, estando ambas variables disminuidas en los EP respecto al grupo control, en las dos pruebas realizadas, lo cual significa que en el conjunto de las dos condiciones los EP presentan una cadencia de paso y una velocidad de la marcha menor que los sujetos control (ver tabla 11, figs.23 y 24).

En la variable *amplitud de paso*, el ANOVA-MR ha detectado que no existe efecto del factor estimulación auditiva, por lo tanto, esta variable cinemática no se ve influenciada por la estimulación auditiva realizada. Tampoco se ha detectado interacción entre los factores grupo*estimulación auditiva, lo que nos indica, que la estimulación auditiva no influye sobre la amplitud de paso en ninguno de los dos grupos. El factor inter-sujeto (grupo) ha sido significativo, indicando que la amplitud de paso está disminuida en los EP respecto al grupo control, en las dos pruebas realizadas (ver tabla 11, fig.25).

Tabla 10. Efectos de la estimulación auditiva sobre el CV temporal del ciclo de zancada y sobre el tiempo de giro

		MP	110%MA	Prueba Wilcoxon	T Student
C.V (%)	EP	11,00 ($\pm 17,77$) 4,19 [2,47-62,78]	3,37 ($\pm 1,61$) 2,56 [2,14-7,33]	Z= -2.197 p=0.028	t (11)=2.265 p=0.045
	Controles	2,41 ($\pm 0,62$)	3,10 ($\pm 1,12$)		
Tiempo de Giro (s)	EP	21,32 ($\pm 54,18$) 5,05 [3,45-193,30]	5,89 ($\pm 2,47$) 5,33 [2,82-11,48]	Z= -1.255 p=0.209	t (11)=1.343 p=0.206
	Controles	2,40 ($\pm 0,54$)	2,21 ($\pm 0,63$)		

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; la *mediana [rango]* sólo para las variables cuyos datos no responden a una distribución normal; así como el valor de la Z, de la T Student, y la significación.

Tabla 11. Efectos de la estimulación auditiva sobre la cadencia de paso, velocidad de la marcha y amplitud de paso

		MP	110%MA	Factor intra-sujeto (est.auditiva)	Interacción (est.aud.* grupo)	Factor inter-sujeto (grupo)
Cadencia (pasos/s)	EP	1,68 ($\pm 0,23$)	1,79 ($\pm 0,15$)	F(1,22)=25.289 p<0.001	F(1,22)=0.003 p=0.958	F(1,22)=5.279 p=0.031
	Controles	1,83 ($\pm 0,11$)	1,94 ($\pm 0,14$)			
Velocidad (m/s)	EP	0,73 ($\pm 0,29$)	0,81 ($\pm 0,24$)	F(1,22)=8.956 p=0.007	F(1,22)=0.003 p=0.959	F(1,22)=34.516 p<0.001
	Controles	1,24 ($\pm 0,14$)	1,31 ($\pm 0,17$)			
Amplitud (m/paso)	EP	0,42 ($\pm 0,16$)	0,45 ($\pm 0,13$)	F(1,22)=0.987 p=0.331	F(1,22)=0.570 p=0.458	F(1,22)=27.573 p<0.001
	Controles	0,67 ($\pm 0,05$)	0,67 ($\pm 0,06$)			

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; así como el valor de la F con sus correspondientes grados de libertad; y la significación para cada factor.

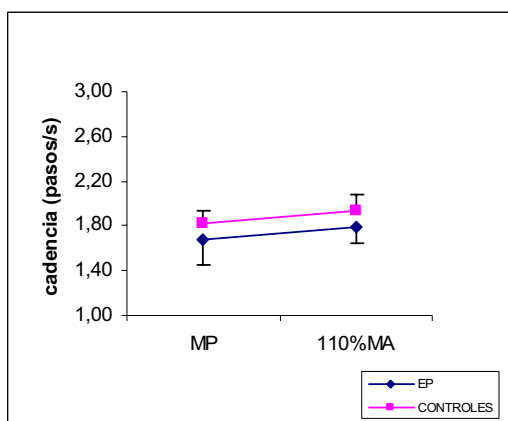


Fig.23. Efectos de la EAR sobre la cadencia de paso en los EP y en los sujetos control

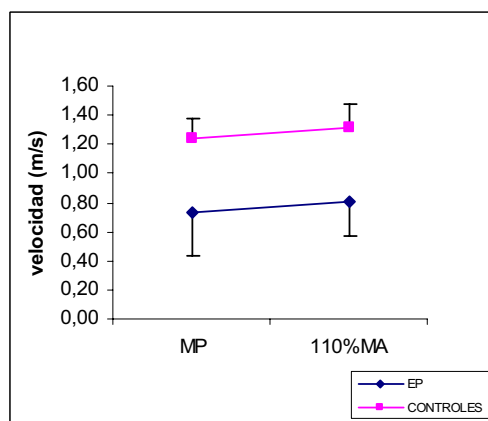


Fig.24. Efectos de la EAR sobre la velocidad de la marcha en los EP y en los sujetos control

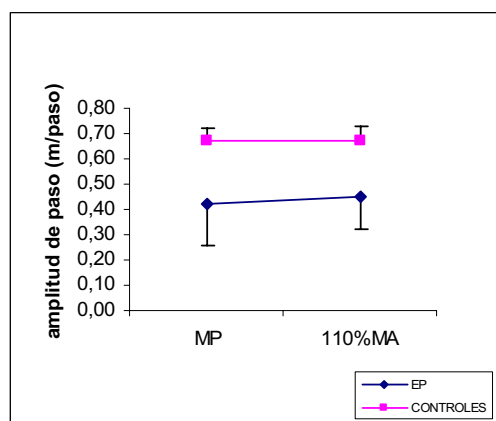


Fig.25. Efectos de la EAR sobre la amplitud de paso en los EP y en los sujetos control

*La estimulación auditiva reduce el CV_{temporal} del ciclo de zancada en los EP y lo aumenta en el grupo control.

* El tiempo de giro y la amplitud de paso no se ven influenciados por la estimulación auditiva en ninguno de los grupos.

*La cadencia de paso y la velocidad de la marcha aumentan en presencia de la estimulación auditiva en ambos grupos.

5.1.3- Análisis de los efectos de la estimulación visual sobre la marcha de los EP y del grupo control

A- Congelamientos de la Marcha (CM)

Según la prueba de Wilcoxon, el número y la media del tiempo de duración de los CM no se ven influenciados por la estimulación visual utilizada (ver tabla 12, fig.26).

Tabla 12. Efectos de la estimulación visual sobre los congelamientos de la marcha

	MP	110% MV	Prueba Wilcoxon
N° de CM	39	20	Z= -0.656 p=0.512
Media del tiempo de duración de los CM	1,01 ($\pm 1,87$) <i>0,45 [0,00-6,74]</i>	1,21 ($\pm 1,83$) <i>0,79 [0,00-6,54]</i>	Z= -0.561 p=0.575

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; la *mediana [rango]* sólo para las variables que no responden a una distribución normal; así como el valor de la Z, y la significación.

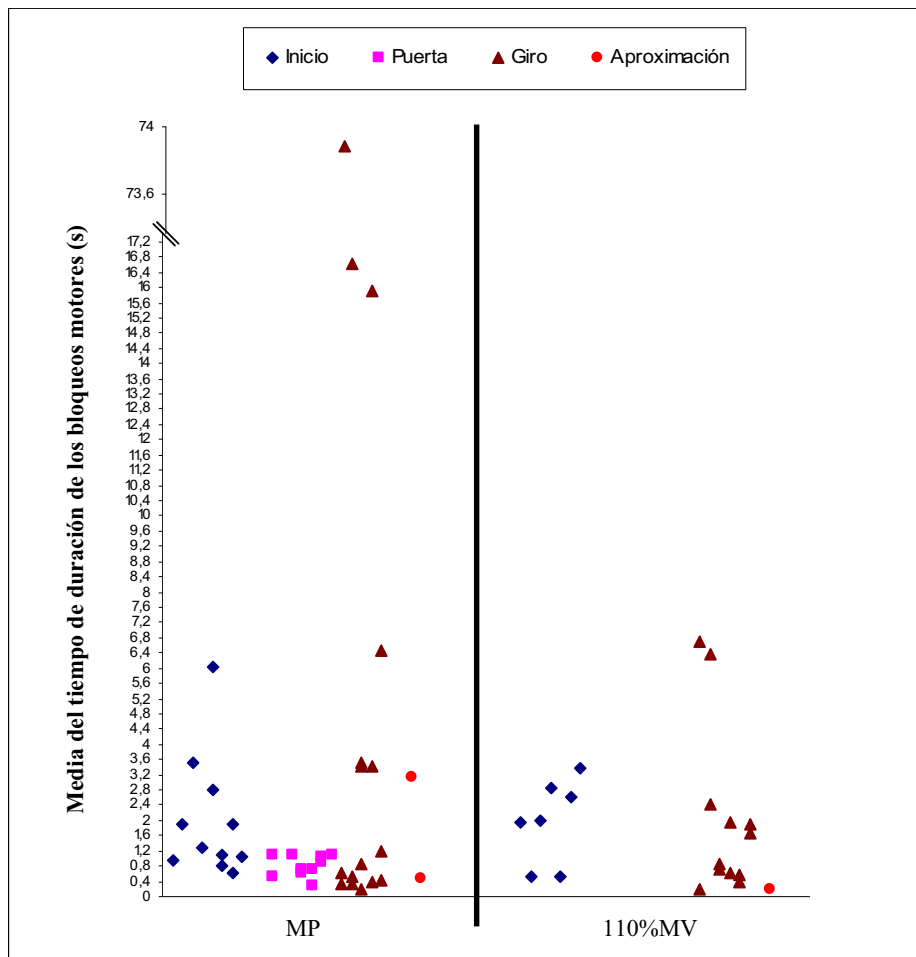


Fig.26. Efectos de la EV rítmica sobre el número de CM, la media del tiempo de duración, y el lugar de aparición de los mismos.

La estimulación visual utilizada no influye en el número, ni en la media del tiempo de duración de los CM

B- Variables cinemáticas

La prueba de Wilcoxon y la T Student para muestras relacionadas, han determinado que el $CV_{temporal}$ del ciclo de zancada y el tiempo de giro tanto en los EP como en el grupo control, no se ven influenciados por la estimulación visual utilizada (ver tabla 13).

A través del ANOVA-MR, se ha detectado que no existe efecto del factor estimulación visual sobre la cadencia de paso, la velocidad de la marcha, y sobre la amplitud de paso, quiere esto decir, que estas tres variables cinemáticas no se ven

influenciadas por la estimulación visual realizada. Así mismo, tampoco se ha detectado interacción entre los factores grupo*estimulación visual en ninguna de las tres variables, lo que demuestra que la estimulación visual utilizada, no afecta a ninguno de los dos grupos. El factor inter-sujeto (grupo) en la variable *cadencia de paso*, no fue significativo, lo que indica que la cadencia de paso no difiere en los dos grupos, a lo largo de las dos pruebas realizadas. Sin embargo, el factor inter-sujeto en las variables *velocidad de la marcha* y *amplitud de paso* ha sido significativo, estando ambas variables disminuidas en los EP respecto al grupo control en el conjunto de las dos pruebas realizadas (ver tabla 14, figs.27, 28, y 29).

Tabla 13. Efectos de la estimulación visual sobre el CV temporal del ciclo de zancada y sobre el tiempo de giro

		MP	110%MV	Prueba Wilcoxon	T Student
C.V (%)	EP	11,00 ($\pm 17,77$) 4,19 [2,47-62,78]	4,55 ($\pm 4,22$) 3,46 [2,04-17,69]	Z= -0.706 p=0.480	
	Controles	2,41 ($\pm 0,62$) 2,36 [1,65 -3,49]	2,57 ($\pm 1,40$) 2,16 [0,74 -6,00]	Z= -0.314 p=0.754	
Tiempo de Giro (s)	EP	21,32 ($\pm 54,18$) 5,05 [3,45-193,30]	6,37 ($\pm 2,50$) 5,91 [3,52-12,28]	Z= -0.471 p=0.638	t (11)=0.235 p=0.818
	Controles	2,40 ($\pm 0,54$)	2,43 ($\pm 0,68$)		

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; la *mediana [rango]* sólo para las variables cuyos datos no responden a una distribución normal; así como el valor de la Z , de la T Student y la significación.

Tabla 14. Efectos de la estimulación visual sobre la cadencia de paso, velocidad de la marcha y amplitud de paso

		MP	110%MV	Factor intra-sujeto (est.visual)	Interacción (est.visual* grupo)	Factor inter-sujeto (grupo)
Cadencia (pasos/s)	EP	1,68 (±0,23)	1,73 (± 0,21)	F(1, 22)=0.869 p=0.361	F(1, 22)=1.005 p=0.327	F(1, 22)=3.272 p=0.084
	Controles	1,83 (±0,11)	1,83 (±0,12)			
Velocidad (m/s)	EP	0,73 (±0,29)	0,73 (±0,22)	F(1, 22)=0.121 p=0.731	F(1, 22)=0.363 p=0.553	F(1, 22)=35.61 p<0.001
	Controles	1,24 (±0,14)	1,21 (±0,13)			
Amplitud (m/paso)	EP	0,42 (±0,16)	0,42 (±0,13)	F(1, 22)=0.177 p=0.678	F(1, 22)=0.084 p=0.775	F(1, 22)=29.17 p<0.001
	Controles	0,67 (±0,05)	0,66 (±0,06)			

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; así como el valor de la F con sus correspondientes grados de libertad; y la significación para cada factor.

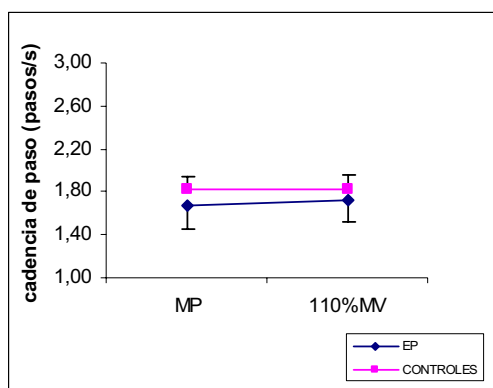


Fig.27. Efectos de la EV rítmica sobre la cadencia de paso en los EP y en los sujetos control

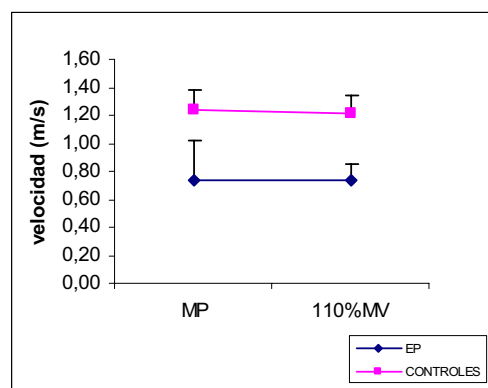


Fig.28. Efectos de la EV rítmica sobre la velocidad de la marcha en los EP y en los sujetos control

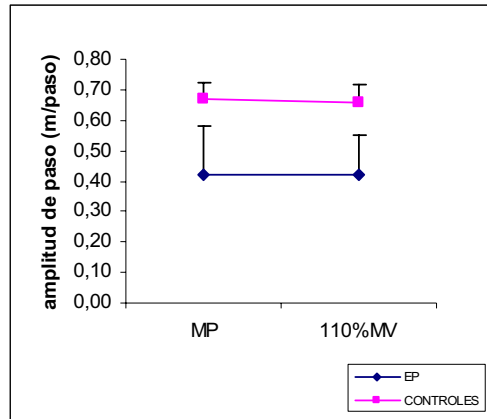


Fig.29. Efectos de la EV rítmica sobre la amplitud de paso en los EP y en los sujetos control

Las variables cinemáticas estudiadas no se ven influenciadas por la estimulación visual utilizada en ninguno de los dos grupos

5.2- ESTIMULACIÓN SOMATOSENSORIAL

5.2.1- Caracterización de la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control

A- Congelamientos de la marcha (CM)

Durante la marcha preferida, los pacientes han desarrollado un total de 64 bloqueos motores, con una media de tiempo de duración de 1,34 s ($\pm 1,48$) (ver tabla 15). El lugar de aparición de los CM se representa en la siguiente tabla.

Tabla 15. Lugar de aparición de los CM durante la marcha espontánea

		Inicio de la marcha	Puerta	Giro	Aproximación a puntos situados en la pared (finalizar ida y/o finalizar vuelta)
Nº de CM	64	20 (31,25%)	13 (20,31%)	10 (15,62%)	21 (32,81%)
Media del tiempo de duración de los CM	1,34 ($\pm 1,48$) 0,72 [0,00-4,10]				

B- Variables cinemáticas

El $CV_{temporal}$ del ciclo de zancadas, a pesar de ser mayor en los EP respecto al grupo control, no ha alcanzado valores significativos, aunque se aproxima a ellos (ver tabla 16).

El *tiempo de giro*, ha resultado ser significativamente mayor en los EP en comparación con el grupo control (ver tabla 16).

En la *cadencia de paso*, no se han encontrado diferencias significativas entre los EP y el grupo control (ver tabla 16, fig.30).

En las variables *velocidad de la marcha*, y *amplitud de paso* se han encontrado diferencias significativas entre los EP y los controles, estando ambas variables disminuidas en el grupo de los EP (ver tabla 16, figs.31 y 32).

Tabla 16. Valores de las variables cinemáticas en la marcha espontánea

	EP	Controles	T Student	U Mann-Whitney
C.V (%)	9,74 (\pm 11,16) 3,74 [1,81-32,53]	2,66 (\pm 0,67) 2,78 [1,02-3,62]		Z= -1.79 p=0.078
Tiempo de Giro (s)	13,24 (\pm 22,60) 4,73 [2,69-83,12]	2,45 (\pm 0,70) 2,38 [1,53-3,90]		Z= -3.753 p<0.001
Cadencia (pasos/s)	1,66 (\pm 0,29)	1,80 (\pm 0,14)	t (22)=1.437 p=0.165	
Velocidad (m/s)	0,74 (\pm 0,36)	1,24 (\pm 0,18)	t (22)=4.253 p<0.001	
Amplitud (m/paso)	0,42 (\pm 0,18)	0,68 (\pm 0,08)	t (15,39)=4.418 p<0.001	

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; *mediana [rango]* sólo para las variables cuyos datos no responden a una distribución normal; así como el valor de la T, de la Z y la significación.

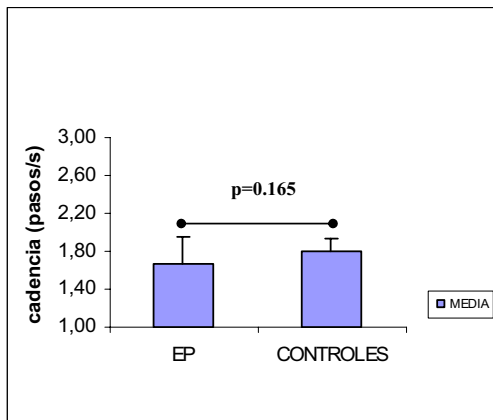


Fig.30. Cadencia de paso en la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control

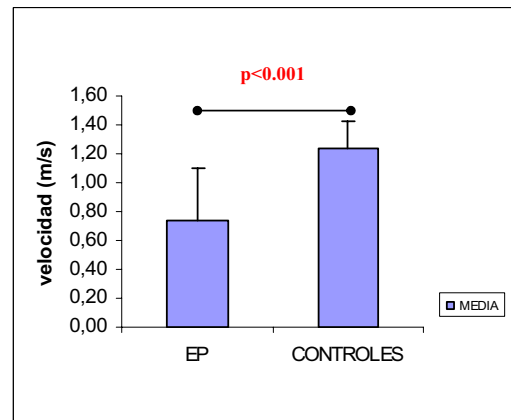


Fig.31. Velocidad en la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control

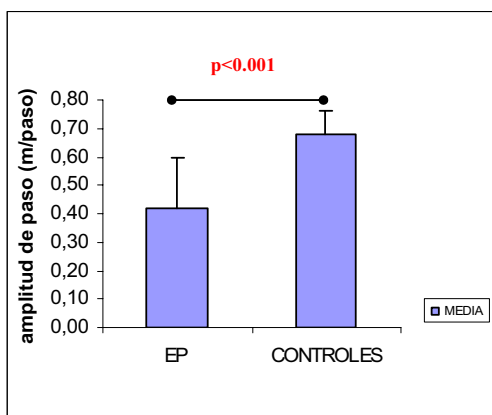


Fig.32. Amplitud de paso en la marcha espontánea en los EP y en los sujetos control

*El CV_{temporal} del ciclo de zancada aún siendo mayor en los EP no alcanza valores significativos respecto al grupo control.

*Los EP tardan más tiempo en realizar el giro que los sujetos control.

*La velocidad de la marcha y la amplitud de paso en los EP es menor que en el grupo control.

5.2.2- Análisis de los efectos de la estimulación somatosensorial sobre la marcha de los EP y del grupo control

A- Congelamientos de la Marcha (CM)

A través de la prueba de Wilcoxon se ha detectado que tanto el número de CM, como la media del tiempo de duración de los mismos, no se ven afectados por la estimulación somatosensorial utilizada (ver tabla 17, fig.33).

Tabla 17. Efectos de la estimulación somatosensorial sobre los CM

	MP	110% MT	Prueba Wilcoxon
Nº de CM	64	67	Z= -0.287 p=0.774
Media del tiempo de duración de los CM	1,34 (\pm 1,48) 0,72 [0,00-4,10]	1,94 (\pm 3,29) 0,82 [0,00-11,48]	Z= -0.296 p=0.767

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; la *mediana [rango]* sólo de las variables que no responden a una distribución normal; así como el valor de la Z y la significación.

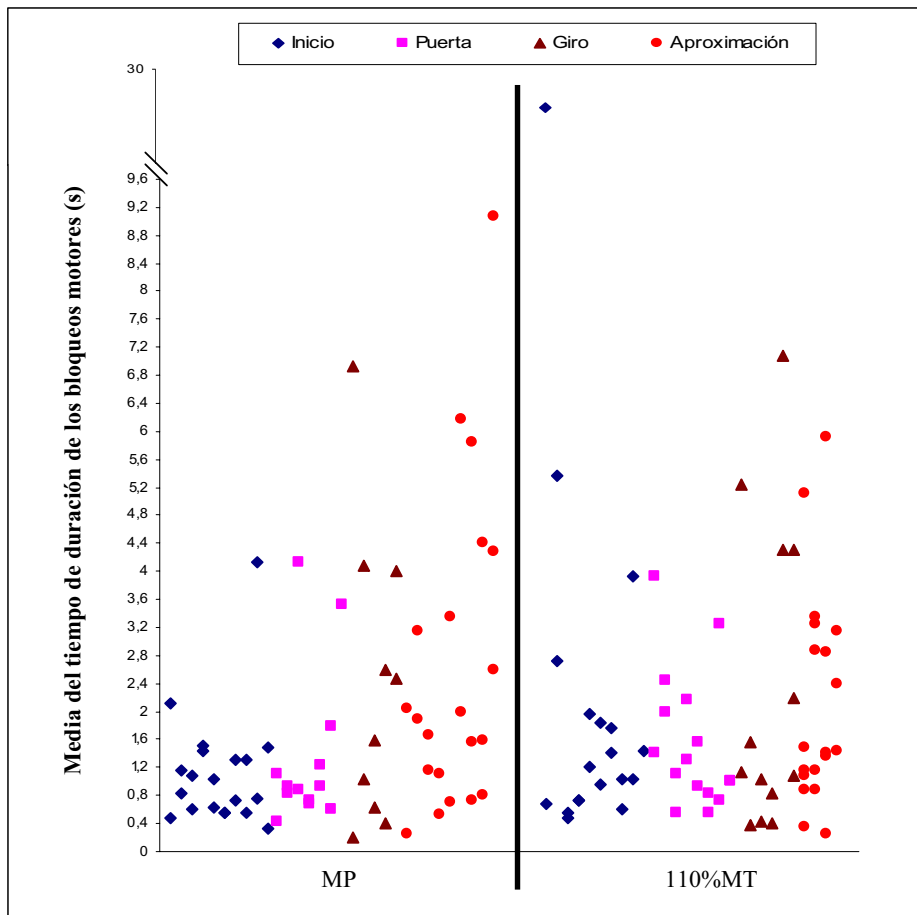


Fig.33. Efectos de la estimulación somatosensorial sobre el número de CM, la media del tiempo de duración y el lugar de aparición de los mismos

La estimulación somatosensorial utilizada, no influye sobre el número ni sobre la media del tiempo de duración de los CM

B- Variables cinemáticas

La prueba de Wilcoxon y la T Student para muestras relacionadas, indican que las variables *CV temporal del ciclo de zancada* y *tiempo de giro* tanto en los EP como en el grupo control, no se ven afectadas por la estimulación somatosensorial utilizada (ver tabla 18).

El análisis del ANOVA-MR, ha detectado que no existe efecto del factor estimulación somatosensorial sobre la *cadencia de paso*, la *velocidad de la marcha*, y sobre la *amplitud de paso*, por lo tanto, estas tres variables cinemáticas no se ven influenciadas por la estimulación somatosensorial realizada. Así mismo, no se ha detectado interacción entre los factores grupo*estimulación somatosensorial, en ninguna de las tres variables, lo que demuestra que este tipo de estimulación no afecta a ninguno de los dos grupos. El factor inter-sujeto (grupo) en la variable *cadencia de paso* no fue significativo, lo que indica que la cadencia de paso no difiere entre los dos grupos a lo largo de las dos pruebas realizadas. Sin embargo, el factor inter-sujeto en las variables *velocidad de la marcha* y *amplitud de paso*, ha sido significativo, estando ambas variables disminuidas en los EP respecto al grupo control en las dos pruebas realizadas (ver tabla 19, figs.34, 35 y 36).

Tabla 18. Efectos de la estimulación somatosensorial sobre el CV temporal del ciclo de zancada y sobre el tiempo de giro

		MP	110%MT	Prueba Wilcoxon	T Student
C.V (%)	EP	9,74 (\pm 11,16) 3,74 [1,81-32,53]	0,75 (\pm 0,38) 3,10 [0,74-38,45]	Z= -0.863 p=0.388	t (11)=1.302 p=0.220
	Controles	2,66 (\pm 0,67)	3,19 (\pm 1,30)		
Tiempo de Giro (s)	EP	13,24 (\pm 22,60) 4,73 [2,69-83,12]	9,12 (\pm 9,54) 5,59 [2,26-31]	Z= -0.078 p=0.937	t (11)=0.929 p=0.373
	Controles	2,45 (\pm 0,70)	2,34 (\pm 0,88)		

Se indica la media (\pm desviación típica) de cada variable cinemática; la *mediana [rango]* sólo para las variables cuyos datos no responden a una distribución normal; así como el valor de la Z, de la T Student y la significación.

Tabla 19. Efectos de la estimulación somatosensorial sobre la cadencia de paso, velocidad de la marcha y amplitud de paso

		MP	110%MT	Factor intra-sujeto (est.somato.)	Interacción (est.somato.* grupo)	Factor inter-sujeto (grupo)
Cadencia (pasos/seg)	EP	1,66 (±0,29)	1,71 (± 0,29)	F(1, 22)=3.867 p=0.062	F(1, 22)=0.010 p=0.923	F(1, 22)=2.044 p=0.167
	Controles	1,80 (±0,14)	1,84 (±0,16)			
Velocidad (m/seg)	EP	0,74 (±0,36)	0,75 (±0,38)	F(1, 22)=0.661 p=0.425	F(1, 22)=0.126 p=0.726	F(1, 22)=13.28 p<0.001
	Controles	1,24 (±0,18)	1,26 (±0,23)			
Amplitud (m/paso)	EP	0,42 (±0,18)	0,42 (±0,19)	F(1, 22)=0.219 p=0.645	F(1, 22)=0.004 p=0.952	F(1, 22)=18.27 p<0.001
	Controles	0,68 (±0,08)	0,68 (±0,09)			

Se indica la media (± desviación típica) de cada variable cinemática; así como el valor de la F con sus correspondientes grados de libertad; y la significación para cada factor.

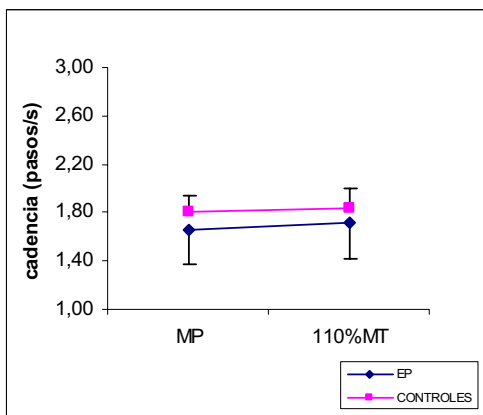


Fig.34. Efectos de la estimulación somatosensorial sobre la cadencia de paso en los EP y en los sujetos control

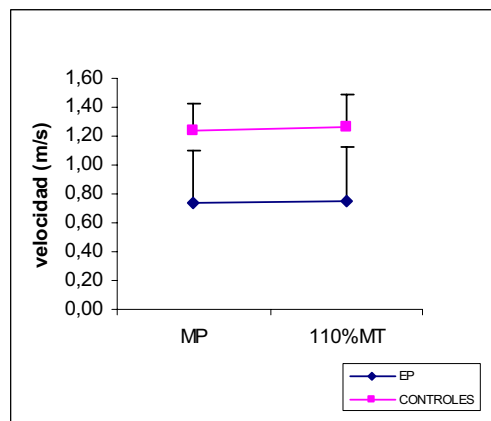


Fig.35. Efectos de la estimulación somatosensorial sobre la velocidad de la marcha en los EP y en los sujetos control

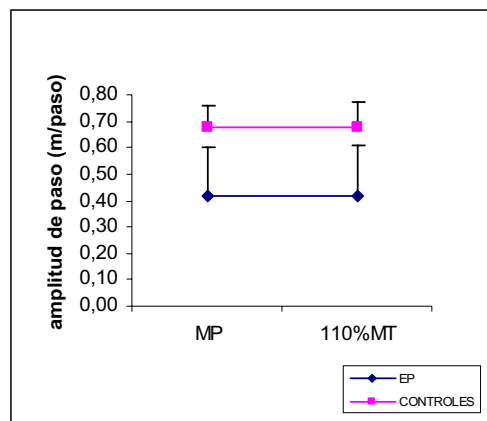


Fig.36. Efectos de la estimulación somatosensorial sobre la amplitud de paso en los EP y en los sujetos control

Las variables cinemáticas estudiadas no se ven influenciadas por la estimulación somatosensorial utilizada, en ninguno de los dos grupos

Discusión

DISCUSIÓN

6.1- Congelamientos de la marcha (CM)

6.1.1- Caracterización de los CM durante la marcha espontánea, en los protocolos de estimulación auditiva - visual y estimulación somatosensorial

El objetivo principal de nuestro estudio consistió en conocer cómo influyen los diferentes tipos de estimulación utilizados sobre el número, la media del tiempo de duración, y el lugar de aparición de los CM. Para ello hemos analizado estas tres variables durante la MP en los EP en “fin de dosis”, y bajo la influencia de las diferentes estimulaciones utilizadas.

Hemos decidido aplicar las tres variedades sensoriales (auditiva, visual, y somatosensorial), en “fin de dosis”, porque es la situación de máximo riesgo para la aparición de los CM (Giladi et al. 2000, 2001; Bartels et al. 2003; Schaafsma et al. 2003). Además, si resultase ser beneficiosa alguna de las variedades sensoriales que estamos estudiando, estaríamos ante un protocolo de evidente utilidad en estos periodos y que podría ayudar a que los pacientes sean capaces de mantener una marcha funcional así como evitar o reducir en la medida de lo posible la aparición de los CM.

Para conocer y analizar los efectos de los diferentes tipos de estimulación sobre los CM, hemos tenido que partir de una muestra de EP seleccionada, en donde los sujetos presentan habitualmente CM en “fin de dosis”, esta característica de la muestra ha sido valorada a través del cuestionario FOG-Q (Giladi et al. 2000), y ha sido considerada como un criterio de inclusión. Además los pacientes fueron evaluados al realizar tareas como giros, cruzar puertas, y demás elementos que favorecen la aparición de los bloqueos, siguiendo las categorías definidas en la literatura (Giladi et al. 1992, 2001; Fahn 1995; Lamberti et al. 1997), siendo lo más frecuente que éstos se desarrollen en el inicio de la marcha, próximos a un lugar estrecho (al cruzar la puerta), durante la realización de los giros, e incluso cuando se llega a un objetivo determinado (aproximación a los puntos situados en la pared; final de la ida, y final de la vuelta).

Los resultados hallados en nuestro estudio respecto al número y media del tiempo de duración de los CM, son difíciles de comparar con los obtenidos por otros autores (Enzensberger y Fischer 1996; Enzensberger et al. 1997; Kompolti et al. 2000; Cubo et al. 2003, 2004; Willems et al. 2006, 2007; Nieuwboer et al. 2007), puesto que no coinciden las fases en las que se realizan las valoraciones, y no todos los estudios parten de una muestra uniforme en cuanto a que todos los pacientes presenten habitualmente CM.

Los autores citados anteriormente realizan las valoraciones de los CM en fase “on” (Enzensberger y Fischer 1996; Enzensberger et al. 1997; Kompolti et al. 2000; Cubo et al. 2003, 2004; Willems et al. 2006, 2007; Nieuwboer et al. 2007), con la limitación que esto supone, ya que se conoce que el número y el tiempo de duración de los CM que se producen en esa fase es menor que los que se producen en fase “off” y en “fin de dosis”, debido a que el tratamiento con L-dopa al que habitualmente están sometidos los EP, es eficaz en la reducción del número y tiempo de duración de los mismos (Giladi et al. 2001; Bartels et al. 2003; Schaafsma et al. 2003).

La relación de la aparición de los bloqueos con la medicación será otro elemento a tener en cuenta al comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros autores, ya que se conoce que los CM que se manifiestan en fase “on” son los más resistentes a los diferentes tratamientos y se cree que su presencia es inducida por la propia L-dopa (Giladi et al. 2001; Bartels et al. 2003; Schaafsma et al. 2003).

6.1.2- Efectos de la estimulación AUDITIVA-VISUAL-SOMATOSENSORIAL, sobre los CM en los EP en “fin de dosis”

Los resultados de nuestro estudio, muestran que la estimulación auditiva, utilizada a una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, reduce el número y la media del tiempo de duración de los CM, sin embargo, la estimulación visual y la estimulación somatosensorial utilizadas a la misma frecuencia que la estimulación auditiva, no influye sobre el número ni sobre el tiempo de duración de los mismos. Estos resultados nos indican que el tipo de estimulación utilizada, es clave a la hora de abordar esta alteración concreta de la marcha.

Nuestros datos concuerdan con los obtenidos por Enzensberger y Fischer (1996), los cuales en una muestra de sujetos con CM, utilizando una estimulación auditiva a una frecuencia de +5% de la cadencia de paso de la MP, obtienen una reducción del número y del tiempo de duración de los CM. Sin embargo, la estimulación táctil utilizada a la misma frecuencia, no mejora ni el número ni el tiempo de duración de dichos CM. Son coincidentes también con los de Enzensberger et al. (1997), los cuales mediante una estimulación auditiva y una estimulación táctil, a una frecuencia fija para todos los sujetos de 1,5 Hz, que equivale entre el 5-10% de la cadencia de paso de la MP de su muestra, consiguen (sólo con la estimulación auditiva) disminuir el número y el tiempo de duración de los CM. Debemos de tener en cuenta, no obstante, que estos dos trabajos difieren del nuestro en cuanto a que las valoraciones se realizan en fase “on”, y que, además, el trabajo de Enzensberger et al. (1997), emplea una frecuencia de estimulación fija para todos los sujetos. Aunque dicha frecuencia es un 5-10% superior a la cadencia media de todos los sujetos sin medicación, no nos permite establecer una frecuencia óptima individual para cada paciente con respecto a su MP. Además en este estudio no sólo se incluyen enfermos diagnosticados de EP, sino que se incluyen pacientes con un diagnóstico de Parkinson-plus.

Por otra parte, nuestros resultados contrastan con los obtenidos por Cubo et al. (2004), los cuales utilizando una estimulación auditiva, a una frecuencia que iguala la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, no obtienen mejoras en los CM que se producen en fase “on”. Hay que tener en cuenta que la frecuencia de estimulación utilizada por Cubo et al. (2004), no tiene capacidad de mejorar el CV temporal, por datos que posteriormente reporta Hausdorff et al. (2007), los cuales determinan que una frecuencia igual a la cadencia de paso de la MP no mejora el CV temporal en los EP; para mejorar esta variable se debe utilizar una frecuencia del +10% de la cadencia de paso de la MP (frecuencia utilizada en nuestro estudio). Autores como Hausdorff et al. (2003) asocian un elevado CV temporal con el riesgo de padecer CM, por lo tanto si una estimulación no logra disminuir el CV temporal, difícilmente conseguirá reducir el número de CM, este puede ser uno de los motivos por los cuales Cubo et al. (2004) no consiguen mejorar el número de CM.

Así mismo, los resultados obtenidos en nuestro estudio con la utilización de la estimulación visual, concuerdan con los obtenidos por Kompoliti et al. (2000), y Cubo et al. (2003), a pesar de haber grandes diferencias en cuanto a los diseños de las investigaciones; Kompoliti et al. (2000) utilizan como estimulación visual un bastón invertido, el cual proyecta una luz láser que tiene que guiar la amplitud de paso de los sujetos, y Cubo et al. (2003) utilizan como estímulos visuales andadores estándar y andadores con ruedas (con capacidad de proyectar un haz de luz en el suelo), llegando a la conclusión que ninguna de las ayudas técnicas utilizadas influyen en los CM, obteniéndose además un aumento del tiempo total en la ejecución de las pruebas. Hay que señalar que ambos autores realizan las valoraciones en fase “on”.

Además de los trabajos comentados con anterioridad, es necesario mencionar el trabajo de Nieuwboer et al (2007), en donde se utilizan tres tipos de estimulación (auditiva, visual; LEDs, y somatosensorial; cilindro vibratorio en la muñeca de los sujetos), a una frecuencia igual a la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, llegando a la conclusión de que los CM se reducen en un 5,5% (el tamaño muestral es de 153 sujetos, de los cuales 63 presentan CM). Hay que señalar que en este estudio los sujetos son sometidos a los tres tipos de estimulación en la misma sesión de trabajo, con lo cual la reducción de los CM no se puede atribuir a un tipo específico de estimulación. Por otro lado, este trabajo difiere del nuestro en varios aspectos: en la estimulación somatosensorial utilizada, frecuencia de estimulación, las valoraciones realizadas en fase “on” analizando los CM también en esta fase, y ser un trabajo en el que se realiza una terapia de 3 semanas de duración y a domicilio.

6.2- Variables cinemáticas

6.2.1- Caracterización de las variables cinemáticas, en la marcha espontánea en los protocolos de estimulación auditiva - visual y estimulación somatosensorial

Como hemos comentado anteriormente, además de analizar las variables relacionadas con los CM (número, media del tiempo de duración, así como lugar de aparición de los mismos), hemos realizado un análisis de las variables cinemáticas con el objetivo de hacer una caracterización de las mismas, para determinar posteriormente cómo influyen los diferentes tipos de estimulación sobre ellas.

Las variables cinemáticas analizadas (CV temporal del ciclo de zancada, tiempo de giro, cadencia de paso, velocidad de la marcha, y amplitud de paso) *en la marcha espontánea*, tanto en los EP como en el grupo control presentan valores similares en los dos protocolos utilizados en nuestro estudio, de tal manera que:

-El $CV_{temporal\ del\ ciclo\ de\ zancada}$, en el protocolo de estimulación auditiva y visual se encuentra aumentado en los EP respecto al grupo control, sin embargo esta variable en el protocolo de estimulación somatosensorial sólo aproxima significación.

-El *tiempo de giro* se encuentra aumentado en los EP respecto al grupo control.

-La *cadencia de paso* no presenta diferencias entre los dos grupos (EP y grupo control).

-La *velocidad de la marcha y la amplitud de paso*, se encuentran disminuidas en el grupo de los EP respecto al grupo control.

A la hora de comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros autores, nos encontramos con grandes limitaciones, ya que en nuestro estudio las valoraciones y la aplicación de las tres variedades sensoriales se realizan en “fin de dosis”, (dado que es en esta condición en la que aumenta la prevalencia de aparición de los CM), mientras que en la mayoría de los trabajos publicados las valoraciones se llevan a cabo en fase “on” (Enzensberger y Fischer (1996); Enzensberger et al. (1997); Kompoliti et al. (2000); Cubo et al. (2004); Willems et al. (2006); Nieuwboer et al. (2007)) o en fase “off” (Nieuwboer et al. (2001, 2003); Hausdorff et al. (2003)). Por otro lado como se ha comentado anteriormente, los EP de nuestra muestra presentan habitualmente CM, aspecto que dificulta las comparaciones que se puedan realizar con otros trabajos en los que los EP no presentan tal condición. Así mismo, también resulta difícil encontrar trabajos en los que se utilicen los mismos tipos de estimulación, aplicados en las mismas condiciones.

Según nuestros resultados, la marcha espontánea de los EP en “fin de dosis” se encuentra deteriorada respecto a la del grupo control, deterioro que se identifica al comparar las variables cinemáticas analizadas entre los dos grupos. Los EP de nuestra muestra, presentan un *CV_{temporal del ciclo de zancada}* aumentado respecto al grupo control en el protocolo de estimulación auditiva y visual, sin embargo en el protocolo de estimulación somatosensorial esta variable no alcanza valores significativos, aunque se aproxima a ellos. Que el *CV_{temporal del ciclo de zancada}* se encuentre aumentado en los EP respecto al grupo control, contrasta con los datos obtenidos por Blin et al. (1990), los cuales no encontraron diferencias en esta variable entre ambos grupos, aún a pesar de que en su muestra se encontraba un alto porcentaje de EP con CM y las valoraciones se realizaron en fase “off”, y con lo encontrado por Ebersbach et al. (1999), debido a que los EP de su muestra se encontraban en fases iniciales de la enfermedad, en línea con estudios posteriores que indican un deterioro de esta variable sólo en fases avanzadas de la misma (Arias y Cudeiro 2008).

Así mismo, nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Hausdorff et al. (2003, 2007); Fernández del Olmo y Cudeiro (2005); y Arias y Cudeiro (2008), aunque de estos trabajos sólo el trabajo de Hausdorff et al. (2003) utiliza un grupo de EP con CM realizando las valoraciones en fase “on” y fase “off”, el resto de los trabajos utilizan muestras de EP sin CM y las valoraciones las realizan en fase “on”. Concretamente los resultados a los que llegan Arias y Cudeiro (2008), asociación entre el CV temporal y los estadios avanzados de la enfermedad, coinciden con los nuestros ya que los EP participantes en nuestro estudio se encuentran en un estadio III-IV según la escala de H&Y, por lo tanto, estamos ante un grupo de pacientes con un alto grado de afectación que presentan un elevado CV temporal.

La importancia del estudio del CV temporal, radica en que es una variable cinemática que se asocia con la gravedad de la enfermedad (Arias y Cudeiro 2008), con el riesgo de padecer un mayor número de caídas (Schaafsma et al. 2003, Hausdorff et al. 2007), así como con el riesgo de padecer CM (Hausdorff et al. 2003).

El tiempo de giro, en los dos protocolos de nuestro estudio está aumentado en los EP respecto al grupo control. Este resultado concuerda con lo citado en la literatura

respecto a que los EP tienen gran dificultad para realizar los giros, realizándolos sin disociar la cintura escapular de la cintura pélvica, utilizando un mayor número de pasos así como un mayor ángulo de ejecución, lo que conlleva un mayor riesgo de caídas (Morris et al. 2001b; Stack et al. 2004; Willems et al. 2007; Hong et al. 2008), y una mayor dificultad para la realización de las AVD (Morris et al. 2001b; Stack et al. 2004; Willems et al. 2007; Hong et al. 2008). Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Willems et al. (2007), los cuales partiendo de una muestra de EP con y sin CM y un grupo control, determinan que los EP tardan más tiempo en realizar los giros, los realizan con un mayor número de pasos y con un mayor ángulo de ejecución que los sujetos control, así como con los obtenidos por Hong et al. (2008), los cuales llegan a las mismas conclusiones pero utilizando un grupo de EP sin CM.

A pesar de haber identificado un deterioro de la marcha espontánea en los EP respecto al grupo control, la *cadencia de paso* en los dos protocolos utilizados en nuestro estudio, no presenta diferencias significativas entre los dos grupos (EP y grupo control), a pesar de ser dicha variable algo menor en los EP. Estos resultados contrastan con los encontrados por Blin et al. (1990) y Willems et al. (2006) los cuales en muestras de EP con CM detectan una menor cadencia de paso en los EP respecto a los sujetos control, realizando las valoraciones en la fase “off” y fase “on” respectivamente. Ambos autores aluden a que la causa por la cual se detecta una menor cadencia de paso en los EP, puede ser debida a que en sus muestras existe una importante proporción de sujetos que presentaban CM, sin embargo nosotros no llegamos a estos resultados a pesar de que nuestra muestra la componen EP con CM. Así mismo, nuestros resultados también contrastan con los encontrados por Thaut et al. (1996); Azulay et al. (1999); Ebersbach et al. (1999), los cuales en muestras de EP sin CM encuentran cadencias de paso reducidas en los EP respecto al grupo control. De estos tres últimos trabajos mencionados, sólo en el trabajo de Azulay et al. (1999) los EP se encontraban sin medicación (fase “off”), pudiendo ésta ser la causa de una cadencia reducida, sin embargo los EP de nuestra muestra aunque no se encontraban en fase “off”, se encontraban en “fin de dosis” donde los efectos de la medicación están disminuidos, y aún así no se detectan diferencias en esta variable.

Nuestros resultados también coinciden con los encontrados por otros autores, a pesar de que éstos utilizan muestras de EP que no presentan CM, en esta línea cabe destacar los trabajos de Morris et al. (1994a, 1994 b, 1996, 1998, 2005); Hausdorff et al. (1998, 2007); Lewis et al. (2000); Fernández del Olmo y Cudeiro (2005); Rochester et al. (2005); Arias y Cudeiro (2008). Según los resultados a los que llegan estos autores, se puede afirmar que la cadencia de paso no se encuentra alterada en los EP.

Debido a que nuestra muestra la componen EP que presentan habitualmente CM, podría esperarse encontrar una cadencia significativamente reducida respecto al grupo control, sin embargo, los datos obtenidos por nosotros muestran que la cadencia de paso no varía entre ambos grupos, datos que podrían justificarse debido a que la cadencia de paso en nuestro estudio fue calculada en los trayectos rectos (en la ida, y en la vuelta), siendo estos trayectos los lugares en los que menos se bloquean los pacientes. Por otro lado, hay autores como Nieuwboer et al. (2004) que determinan que 4-5 pasos antes de producirse un CM, la cadencia de paso va en aumento para intentar en un primer momento compensar la disminución de la amplitud. Estos dos aspectos comentados (valoración de la cadencia en trayectos rectos, y el aumento de la cadencia antes de

producirse un CM), hacen que la cadencia media de cada sujeto con EP se compense, no alcanzando diferencias significativas con la cadencia de los sujetos del grupo control.

La velocidad de la marcha, en los dos protocolos de nuestro estudio, se encuentra reducida en los EP respecto al grupo control, datos que concuerdan con los obtenidos por otros autores utilizando muestras de EP con CM (Blin et al. 1990; Nieuwboer et al. 2001; y Willems et al. 2006), y con los obtenidos por (Knutsson 1972; Thaut et al. 1996; Morris et al. 1998, 1999, 2005; Azulay et al. 1999; Lewis et al. 2000; Giladi et al. 2001; Fernández del Olmo y Cudeiro 2005; Moreno Izco et al. 2005; Hausdorff et al. 2007; Arias y Cudeiro 2008) los cuales trabajan con EP sin CM. Esta disminución de la velocidad, se podría atribuir a una deficiencia por parte de los EP para generar una cadencia y una amplitud de paso normal, al no encontrarse alterada la cadencia de paso (como se ha comentado anteriormente), la alteración de la velocidad de la marcha que presentan estos pacientes es debida a la incapacidad por parte de los mismos de incrementar la amplitud de paso, de tal manera que si a un paciente se le exige (o quiere) caminar a la misma velocidad que una persona sana, lo logrará normalmente incrementando su cadencia de paso (Morris et al. 1994b, 1996, 1998).

La amplitud de paso, en los dos protocolos de nuestro estudio está reducida en los EP respecto al grupo control, resultados que coinciden con los encontrados por Blin et al. (1990), Nieuwboer et al. (2001), Cubo et al. (2004), Willems et al. (2006), y Okuma (2006), los cuales utilizan muestras de pacientes que presentan CM. Hay que destacar que de estos trabajos sólo Blin et al. (1990), y Nieuwboer et al. (2001) realizan las valoraciones en fase “off”. Nuestros resultados también coinciden con los encontrados por otros autores como Morris et al. (1994a, 1996, 1998, 2005), Thaut et al. (1996), Ebersbach et al. (1999), Azulay et al. (1999), Lewis et al. (2000), Giladi et al. (2001), Fernández del Olmo y Cudeiro (2005), Moreno Izco et al. (2005), Hausdorff et al. (2007) y Arias y Cudeiro (2008), aunque debemos tener en cuenta que estos trabajos utilizan muestras de EP que no presentan CM, y las valoraciones las realizan en fases “on”. Todos los autores citados anteriormente, coinciden en determinar que el deterioro de la amplitud de paso, es el principal déficit en la marcha parkinsoniana.

6.2.2- Efectos de la estimulación AUDITIVA-VISUAL-SOMATOSENSORIAL sobre las variables cinemáticas de la marcha en los EP y en el grupo control

A- Efectos de la estimulación AUDITIVA

El *CV temporal del ciclo de zancada*, disminuye significativamente en los EP cuando se utiliza la estimulación auditiva a una frecuencia de 110% de la cadencia de paso de la MP, sin embargo, en el grupo control dicha variable se ve aumentada alcanzando valores significativos.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por otros autores, a pesar de que éstos utilizan muestras de EP que no presentan CM, en esta línea cabe destacar el trabajo de Hausdorff et al. (2007), y Arias y Cudeiro (2008), los cuales encuentran que el CV temporal disminuye significativamente en los EP utilizando una frecuencia de estimulación del +10% de la cadencia de paso de la MP. Así mismo, Hausdorff et al. (2007), utilizando la misma frecuencia de estimulación detectan que el CV temporal aumenta significativamente en el grupo control, resultados que concuerdan con los

nuestros. Así mismo, autores como Ebersbach et al. (1999), Almeida et al. (2007) y Arias y Cudeiro (2008), utilizando muestras de EP sin CM, coinciden en determinar que la utilización de frecuencias por debajo de la cadencia de paso de la MP, hacen que aumente el CV_{temporal} , aumentando así el riesgo de padecer caídas (Schaafsma et al. 2003; Hausdorff et al. 2007), así como el riesgo de padecer CM (Hausdorff et al. 2003).

A mayores de las diferencias y similitudes de resultados comentados hasta el momento sobre el CV_{temporal} tenemos que indicar, que los valores del CV_{temporal} registrado en nuestros pacientes son ligeramente superiores a las medias que aparecen en la literatura (Hausdorff et al. 1998, 2003, 2007; Ebersbach et al. 1999; Arias y Cudeiro 2008), pudiendo estar este hecho relacionado con que nuestra muestra la componen pacientes que presentan CM, así como también puede influir que nosotros hemos realizado la evaluación motora y la aplicación de la estimulación en “fin de dosis”, y los autores anteriormente citados la realizan en fase “on”.

Si analizamos por qué con la estimulación auditiva el CV_{temporal} disminuye significativamente en los EP y aumenta significativamente en el grupo control (en concordancia con lo encontrado por Hausdorff et al. 2007), podríamos decir que cabe esperar una mejora de esta variable en los sujetos en los que de base dicha variable está deteriorada (grupo de EP). En el grupo control, esta variable no está deteriorada, presentando valores normales, por lo tanto no es susceptible de que en ella se presenten mejoras, todo lo contrario, esta variable con la estimulación auditiva aumenta alcanzando valores significativos. Una posible explicación a este fenómeno, podría ser que la presencia de las señales sonoras incrementan el nivel de complejidad de la tarea en aquellos sujetos en los que esta variable no está deteriorada (sujetos sanos), ya que cada sujeto no sólo debe realizar el movimiento con la máxima precisión, sino que además tiene que intentar sincronizar el paso con la señal sonora, ajuste que implica a un gran número de grupos musculares con sus respectivos patrones de activación, lo que aumenta la complejidad del acto motor en sujetos sanos, respecto a la marcha sin estimulación (Platz et al. 1998).

El *tiempo de giro*, no se ve influenciado en ninguno de los dos grupos, por la estimulación auditiva utilizada a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto.

Atendiendo a los resultados que hemos obtenido en el tiempo de giro, y los obtenidos en el número de CM que se desarrollan durante el giro (variable que se ha visto reducida con la EAR), se podría pensar que ambos resultados son contradictorios. Este hecho lo podemos justificar teniendo en cuenta que los sujetos después de tocar el marcador situado en la pared, y una vez realizado el giro, realizan movimientos alternativos con los MM.II para sincronizarse nuevamente con el ritmo. Dado que este hecho ocurre antes de que los sujetos crucen la fotocélula que nos marca el final del tiempo de giro, se contempla dentro del mismo, lo que hace que el tiempo total no disminuya aunque los CM no existan o se vean reducidos.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por Willems et al. (2007), los cuales utilizando una estimulación auditiva, a una frecuencia igual a la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, no consiguen disminuir el tiempo que tardan los sujetos en realizar el giro. Este estudio difiere del nuestro en la frecuencia de estimulación utilizada, además de valorar también el número de pasos que realizan los sujetos durante

el giro y el CV_{temporal} durante el mismo, variables no estudiadas por nosotros, dado que consideramos que una eficiente realización del giro no necesariamente tiene que conllevar una reducción del CV_{temporal} .

La *cadencia de paso*, aumenta significativamente en ambos grupos cuando se utiliza la estimulación auditiva rítmica a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Willems et al. (2006), los cuales utilizando una estimulación auditiva rítmica, a la misma frecuencia que la utilizada por nosotros (+10% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto), encontraron un aumento de la cadencia de paso en ambos grupos. La muestra de este estudio estaba formada por un grupo de EP con CM (característica que concuerda con nuestro estudio), llevándose a cabo las valoraciones en fase “on” (característica que difiere del estado en el que nosotros realizamos las valoraciones “fin de dosis”).

Así mismo, nuestros resultados contrastan con los encontrados por Enzensberger y Fischer (1996), los cuales en una muestra de sujetos que presentan CM no encontraron aumentos de la cadencia de paso utilizando una estimulación auditiva a una frecuencia de +5% de la cadencia de paso de la MP, quizás porque esta frecuencia de estimulación no era suficientemente elevada para producir cambios en esta variable cinemática. También contrastan con los encontrados por Enzensberger et al. (1997), los cuales utilizando una frecuencia fija para todos los sujetos de 1,5 Hz, que equivale entre el 5-10% de la cadencia de paso de la MP de su muestra, consiguen disminuir la cadencia de paso. Debemos de tener en cuenta que en estos dos trabajos las valoraciones se realizan en fase “on”, además de que en el trabajo de Enzensberger et al. (1997), no todos los pacientes están diagnosticados de EP.

Nuestros resultados coinciden con los encontrados por otros autores, a pesar de que éstos utilizan muestras de EP que no presentan CM, en esta línea cabe destacar a Arias y Cudeiro (2008), los cuales utilizando una estimulación auditiva a una frecuencia de 100% y 110% de la cadencia de paso a máxima velocidad (CMV) provocan un aumento de la cadencia de paso, concretamente la frecuencia de 100% de la CMV se corresponde aproximadamente con el 110% de la cadencia de paso de la MP de su muestra. Así mismo, McIntosh et al (1997), y Suteerawattananon et al. (2004), este último realizando el protocolo en fase “off”, también encuentran un aumento de la cadencia de paso utilizando frecuencias de estimulación superiores a la condición basal, condición basal que en estos dos estudios era la CMV (al igual que en el estudio de Arias y Cudeiro (2008)).

Nuestros resultados también coinciden con los reportados por Freedland et al. (2002) y Hausdorff et al. (2007), los cuales utilizando una frecuencia de +10% de la cadencia de paso de la MP (frecuencia de estimulación que coincide con la nuestra), encontraron un aumento de la cadencia de paso. En esta misma línea Howe et al. (2003), encontraron que la cadencia de paso aumenta cuando se utiliza una estimulación auditiva a una frecuencia de +7,5% y +15% de la cadencia de paso de la MP.

A la hora de comparar nuestros datos con los obtenidos por los autores anteriormente citados (McIntosh et al 1997; Freedland et al. 2002; Howe et al. 2003; Suteerawattananon et al. 2004; Hausdorff et al. 2007; Arias y Cudeiro 2008), debemos de ser cautos, ya que además de no coincidir en todos los trabajos la frecuencia de estimulación con la utilizada por nosotros, en la mayoría de ellos las valoraciones se

realizan en fase “on” (excepto en el trabajo de Suteerawattananon et al. (2004)), siendo las muestras de EP sin CM.

La *velocidad de la marcha*, aumenta significativamente en ambos grupos cuando se utiliza la estimulación auditiva rítmica, a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto.

La velocidad de la marcha, puede aumentar a expensas de la cadencia y/o a expensas de la amplitud de paso. En nuestro estudio la velocidad de la marcha aumenta a expensas de la cadencia de paso, ya que como vimos anteriormente esta variable también se ve aumentada, mientras que la amplitud de paso no se ve modificada con la estimulación auditiva, como veremos posteriormente.

Nuestros datos coinciden con los obtenidos por Enzensberger y Fischer (1996), y Enzensberger et al. (1997), los cuales en muestras de sujetos que presentan CM, consiguen aumentar la velocidad de la marcha. Como ya se ha comentado anteriormente, estos dos trabajos difieren del nuestro en cuanto a que las valoraciones se realizan en fase “on”, además de que en el trabajo de Enzensberger et al. (1997), no todos los pacientes están diagnosticados de EP. Así mismo, nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Willems et al. (2006), los cuales utilizando una estimulación auditiva rítmica a la misma frecuencia que la utilizada por nosotros, encontraron un aumento de la velocidad de la marcha en ambos grupos. La muestra de este estudio estaba formada por un grupo de EP con CM (característica que concuerda con nuestro estudio), llevándose a cabo las valoraciones en fase “on”.

Nuestros resultados también coinciden con los encontrados por otros autores, a pesar de que éstos utilizan muestras de EP que no presentan CM, en esta línea cabe destacar los resultados de Howe et al. (2003) los cuales con frecuencias de estimulación de +7,5% y +15% de la cadencia de paso de la MP, obtienen un aumento de la velocidad, así mismo Hausdorff et al. (2007), obtienen un aumento de la velocidad utilizando una frecuencia de estimulación del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto. Paralelamente Arias y Cudeiro (2008), obtienen un aumento de la velocidad de la marcha en el grupo de los EP y en el grupo control, con una estimulación auditiva a una frecuencia de 100% y 110% de la CMV, (el 100% de la CMV, está próximo al 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto de su muestra). Otros autores al igual que Arias y Cudeiro (2008), también consiguen aumentar la velocidad de la marcha, aunque no tomando como referencia la cadencia de paso de la MP, sino utilizando frecuencias de estimulación superiores a la CMV, este es el caso de McIntosh et al. (1997) los cuales utilizan una frecuencia que iguala la CMV y un +10% de la misma, y Sutterawattananon et al. (2004) que utilizan una frecuencia del +25% de la CMV.

Hay que destacar que, además de que las muestras de pacientes utilizadas en estos estudios (Howe et al. 2003; Hausdorff et al. 2007; Arias y Cudeiro 2008; McIntosh et al. 1997; Sutterawattananon et al. 2004) no presentan CM, las valoraciones se realizan en fase “on” (excepto en el trabajo de Sutterawattananon et al. (2004)), y no en todos ellos se utiliza la misma frecuencia de estimulación que en nuestro estudio, sin embargo, nos hemos permitido comparar nuestros resultados con los obtenidos por estos autores, ya que las frecuencias de estimulación utilizadas por ellos, se encuentran por encima de la

cadencia de paso de la MP, característica que coincide con la frecuencia utilizada en nuestro trabajo.

La *amplitud de paso*, no se ve influenciada en ninguno de los grupos por la estimulación auditiva, utilizada a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Willems et al. (2006), los cuales utilizando la misma frecuencia de estimulación que nosotros, encontraron que la amplitud de paso no se ha modificado en ambos grupos. La muestra de este estudio estaba formada por un grupo de EP con CM (característica que concuerda con nuestro estudio), llevándose a cabo las valoraciones en fase “on”. Hay que señalar que quizás la mayor limitación de este estudio está en que las comparaciones se realizan entre condiciones en donde la estimulación está siempre presente, sin hacer una comparación con la prueba de MP sin estimulación.

Así mismo, los datos obtenidos en el presente estudio contrastan con los obtenidos por Enzensberger y Fischer (1996), los cuales en una muestra de pacientes que presentan CM utilizando una frecuencia de +5% de la cadencia de paso de la MP obtienen un aumento de la amplitud. Las valoraciones en ese estudio se realizan en fase “on”.

Nuestros resultados también coinciden con los encontrados por otros autores, a pesar de que éstos utilizan muestras de EP que no presentan CM; Howe et al. (2003), mediante la utilización de una frecuencia de estimulación de +7,5% y +15% de la cadencia de paso de la MP, no consiguen modificaciones en la amplitud. Hay que tener en cuenta que la frecuencia de estimulación utilizada por estos autores no es exactamente igual a la utilizada por nosotros, pero al igual que la utilizada por nosotros es superior a la cadencia de paso de la MP de cada sujeto.

Sin embargo, nuestros resultados contrastan con los obtenidos por Freeland et al. (2002), Hausdorff et al. (2007), y Arias y Cudeiro (2008), los cuales hallaron mejoras significativas en la amplitud de paso, utilizando una frecuencia de estimulación del +10% de la cadencia de la MP (frecuencia de estimulación igual a la utilizada en nuestro estudio, aunque aplicada a una muestra de pacientes que no presentan CM), así como con los obtenidos por McIntosh et al. (1997) los cuales utilizando una frecuencia de +10% de la CMV obtienen un aumento de la amplitud de paso. Entendemos que las diferencias de resultados entre nuestro estudio y los anteriormente citados, pueden deberse a dos factores; las muestras de pacientes utilizadas en estos estudios no presentan CM, y las valoraciones las realizan en fase “on”, condiciones que influyen notoriamente en la obtención de una mejora en la amplitud de paso.

B- Efectos de la estimulación VISUAL

Cuando se utiliza la estimulación visual, utilizando la misma frecuencia que la utilizada en la estimulación auditiva (110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto), el *CV_{temporal del ciclo de zancada}*, no presenta diferencias significativas en ninguno de los dos grupos, lo que nos puede hacer pensar, que no sólo la frecuencia de estimulación influye sobre los efectos obtenidos, sino que tanto o más importante es la naturaleza del estímulo que se utilice.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Arias y Cudeiro, (2008), los cuales en una muestra de EP sin CM, utilizando unos LEDs incorporados a unas gafas, a unas frecuencias de estimulación del 70%-80%-90%-100%-110% de la CMV, no consiguen cambios significativos en esta variable. Nos permitimos comparar nuestros resultados con los de estos autores, puesto que como hemos comentado con anterioridad la frecuencia del 100% de la CMV utilizada en el citado estudio, está próxima al 110% de la cadencia de paso de la MP de su muestra, coincidiendo ésta con la frecuencia de estimulación utilizada por nosotros.

El *tiempo de giro*, no se ha visto modificado por este tipo de estimulación en ninguno de los dos grupos, en línea con el resto de las variables cinemáticas que no se han visto influenciadas por la estimulación visual utilizada.

No existen artículos publicados en los que utilizando una estimulación visual con una connotación temporal, se analice el tiempo de giro. Los trabajos publicados que utilizan este tipo de estimulación (Rochester et al. 2005, 2007; Van Wegen et al. 2006; Arias y Cudeiro 2008), no estudian esta variable cinemática.

La *cadencia de paso* no se ve influenciada por la estimulación visual utilizada en ninguno de los dos grupos.

Existen numerosos estudios en la literatura, que muestran una variación de la cadencia de paso cuando se utilizan estímulos visuales, siendo una característica de éstos que sean estímulos de carácter espacial (tira de papel dispuestas perpendicularmente a la dirección de la marcha) (Morris et al. 1994a; Lewis et al. 2000; Suteerawattananon et al. 2004), concretamente estos autores percibieron que la cadencia de paso disminuye en presencia de esta estimulación, ya que los sujetos darán un paso sobre cada una de las tiras, con lo cual la cadencia disminuirá y la amplitud de paso se regulará en función de la separación de cada tira de papel.

En nuestro estudio el estímulo visual proporcionado difiere del utilizado por los autores anteriormente citados, ya que consiste en unos LEDs integrados en unas gafas, teniendo por lo tanto una connotación temporal, estímulo que puede ser utilizado por los pacientes en cualquier entorno y que ha comenzado a ser estudiado recientemente (Rochester et al. 2005, 2007; Van Wegen et al. 2006; Arias y Cudeiro 2008). El hecho de que un tipo de estimulación visual tenga una connotación espacial o temporal, puede ser una de las causas en la obtención de resultados diferentes. Nuestro estudio es el primero que específicamente propone utilizar una estimulación visual con una connotación temporal en pacientes con EP que presentan CM, puesto que los estudios anteriormente citados parten de muestras de EP sin CM.

Concretamente nuestros resultados concuerdan con los encontrados por Rochester et al. (2005), los cuales utilizando LEDs integradas en unas gafas a una frecuencia que iguala la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, no encontraron diferencias significativas en la cadencia de paso. Así mismo, nuestros resultados también concuerdan con los obtenidos por Arias y Cudeiro (2008), los cuales utilizando unos LEDs integradas en unas gafas a unas frecuencias del 70%-80%-90%-100%-110% de la CMV, llegan a la conclusión de que ninguna de las frecuencias de estimulación utilizadas genera modificaciones significativas en la cadencia de paso en estos pacientes.

Sin embargo nuestros resultados difieren de los encontrados por Rochester et al. (2007), los cuales en una muestra de EP sin CM, utilizan tres modalidades de estimulación sensorial (auditiva; metrónomo con cascos, visual; LEDs incorporados a unas gafas y somatosensorial; cilindro vibratorio en la muñeca del paciente), utilizadas a la misma frecuencia que la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, llegando a la conclusión de que la EV reduce la cadencia de paso. De igual manera, nuestros resultados también difieren de los encontrados por Van Wegen et al. (2006), los cuales en una muestra de EP sin CM, utilizan estímulos visuales espaciales (tiras de papel perpendiculares a la dirección de la marcha) y temporales (LEDs integrados en unas gafas), haciendo que los sujetos caminen sobre un tapiz rodante utilizando 6 velocidades diferentes, encontraron que ambos estímulos son igual de eficaces en la reducción de la cadencia, al mismo tiempo, que también detectaron que la cadencia de paso se modificaba con cada una de las velocidades utilizadas en el tapiz. Hay que señalar que en este artículo, se le pide a los sujetos que caminen sobre un tapiz rodante, hecho que según los autores persigue el objetivo de poder programar la velocidad de la marcha, sin que exista control del efecto del propio tapiz, por lo tanto, realmente no sabemos cómo influye el caminar sobre un tapiz rodante puesto que no es la situación habitual de marcha por parte de los sujetos, pudiendo condicionar los resultados.

La velocidad de la marcha y la *amplitud de paso*, utilizando la estimulación visual, a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, no presenta diferencias significativas en ninguno de los dos grupos.

Nuestros resultados concuerdan con los encontrados por Rochester et al. (2005), aunque utilizando una muestra de EP sin CM, y una frecuencia de estimulación diferente a la nuestra (que iguala la cadencia de paso de la MP de cada sujeto).

Sin embargo nuestros resultados difieren de los obtenidos por Rochester et al. (2007), los cuales en una muestra de EP sin CM, llegan a la conclusión de que la EV (LEDs integrados en unas gafas) reduce la velocidad de la marcha y aumenta la amplitud de paso, así como por los encontrados por Van Wegen et al. (2006), los cuales en una muestra de EP sin CM, determinan que los estímulos visuales temporales (LEDs integrados en unas gafas), son eficaces para conseguir un aumento de la amplitud de paso, y con los encontrados por Arias y Cudeiro (2008), los cuales en una muestra de EP sin CM, utilizando unos LEDs integrados en unas gafas, consiguen un aumento de la velocidad de la marcha y la amplitud de paso en los EP, utilizando unas frecuencias de estimulación del 80%, 90%, 100% y 110% de la CMV (el 100% de la CMV, está próximo al 110% de la cadencia de paso de la MP de su muestra).

C- Efectos de la estimulación SOMATOSENSORIAL

La estimulación somatosensorial utilizada en este estudio, a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto (la misma que se ha utilizado cuando se ha aplicado la estimulación auditiva y visual), no ha producido modificaciones en ninguna variable cinemática de estudio (CV_{temporal} del ciclo de zancada, tiempo de giro, cadencia de paso, velocidad de la marcha, y amplitud de paso).

El escaso número de trabajos publicados, en los que se utiliza una estimulación somatosensorial, hace difícil la comparación de nuestros resultados. No hemos

encontrado ningún trabajo en el que se utilice una estimulación somatosensorial consistente en provocar una contracción muscular con el objetivo de mejorar la marcha de los EP, sin embargo hay autores (Enzensberger y Fischer 1996; Enzensberger et al. 1997; Dibble et al. 2004; Van Wegen et al. 2006; Novak y Novak 2006; Rochester et al. 2007; Nieuwboer et al. 2007), que utilizan otros tipos de estimulación somatosensorial con el mismo objetivo que nos planteamos nosotros, mejorar las variables cinemáticas de la marcha en los EP.

Concretamente, nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Enzensberger y Fischer (1996), los cuales en una muestra de sujetos que presentan CM, utilizando una estimulación táctil consistente en un golpeteo rítmico sobre el hombro de los pacientes a una frecuencia de +5% de la cadencia de paso de la MP, no encontraron modificaciones en las variables cinemáticas, así como con los encontrados por Enzensberger et al. (1997), los cuales utilizando una frecuencia fija para todos los sujetos de 1,5 Hz, que equivale entre el 5-10% de la cadencia de paso media de la MP de su muestra, no consiguen modificar ninguna variable cinemática de la marcha. Debemos de tener en cuenta que en estos dos trabajos las valoraciones se realizan en fase "on". Así mismo, nuestros resultados también concuerdan con los obtenidos por Dibble et al. (2004), los cuales utilizando la misma estimulación somatosensorial que en los casos anteriores (estimulación táctil generada en los hombros de los EP), en una muestra de EP que no presenta CM, llegan a la conclusión de que no mejora ni la velocidad de la marcha, ni el tiempo de reacción a la hora de realizar los desplazamientos de los MM.II para ejecutar los pasos. A la hora de comparar nuestros resultados con los obtenidos por Dibble et al. (2004), debemos tener en cuenta que el tipo de estimulación utilizada es diferente a la utilizada por nosotros, al igual que las características de las muestras (nuestra muestra presenta CM).

Estudios más recientes realizados en muestras de EP sin CM (Van Wegen et al. 2006; Rochester et al. 2007; Nieuwboer et al. 2007), utilizan otro tipo de estimulación somatosensorial, consistente en un cilindro vibratorio colocado en la muñeca de los sujetos, para que éstos sincronicen sus pasos con el ritmo de vibración del cilindro. Concretamente, Van Wegen et al. (2006), utilizando esta estimulación somatosensorial, con una frecuencia de vibración de -10% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, llegan a la conclusión de que aumenta la amplitud de paso y se reduce la cadencia del mismo, la velocidad no se modifica puesto que los sujetos caminan sobre un tapiz rodante programado para que ruede a la misma velocidad de la MP de cada sujeto. Es difícil comparar estos resultados con los nuestros, ya que estamos ante un estudio que no utiliza ni el mismo tipo de estimulación, ni la misma frecuencia, ni tampoco el mismo protocolo.

Los estudios realizados por Rochester et al. (2007) y Nieuwboer et al. (2007), siguen la misma línea que el estudio realizado por Van Wegen et al. (2006), estos autores utilizando el mismo tipo de estimulación que en el caso anterior, pero utilizando una frecuencia de vibración igual a la cadencia de paso de la MP de cada sujeto, encuentran que la amplitud de paso, y la velocidad de la marcha aumentan, mientras que la cadencia de paso disminuye. Ambos estudios (Rochester et al. 2007 y Nieuwboer et al. 2007) aunque llegan a las mismas conclusiones difieren en su diseño; el estudio de Rochester et al. (2007) utiliza una muestra de EP sin CM, valorando el efecto "in situ" de la estimulación somatosensorial, mientras que el estudio de Nieuwboer et al. (2007), presenta un 41,1% de EP con CM (63 pacientes), además de que estos autores realizan

una terapia a domicilio con una duración de 3 semanas. Nuestros resultados no coinciden con los obtenidos por estos autores, pudiendo ser debido a que difiere el tipo de estimulación somatosensorial, así como la frecuencia de estimulación utilizada.

Otros autores como Novak y Novak (2006), también utilizan una estimulación somatosensorial pero en este caso ha consistido en colocar tres dispositivos vibratorios incorporados en las plantillas de los zapatos de cada sujeto, los cuales vibran a una frecuencia de 70 Hz al realizar cada uno de los apoyos. Estos autores encuentran que aumenta la cadencia, la amplitud de paso, y la velocidad de la marcha, disminuyendo el CV espacial y temporal en la ejecución de las zancadas.

6.3- Facilitación de la marcha en los pacientes con EP, utilizando la estimulación sensorial externa (ESE)

La ESE se define como la aplicación externa de estímulos temporales o espaciales, con el objetivo de facilitar la iniciación y/o el desarrollo de una actividad motora (Lim et al. 2005).

La ESE se viene aplicando en los pacientes con EP desde el año 1967 (Martin 1967), con el objetivo de mejorar la marcha. En la actualidad no se conoce con certeza el por qué la ESE se presenta como un elemento rehabilitador eficaz para superar las deficiencias motoras que presentan estos sujetos, sin embargo, existen teorías divulgadas por diferentes autores que pueden acercarnos a una explicación de este fenómeno (Marsden y Obeso 1994; Hanakawa et al. 1999; Brooks y Samuel 2000; Weeks et al. 2001).

No cabe duda, que en estos últimos años se ha profundizado en la neurofisiología de los GB, hecho que conjuntamente con la mejora del conocimiento de los distintos sistemas implicados en la ejecución del movimiento, nos ha ayudado a conocer mejor la problemática existente en la EP, así como nos ha aproximado a entender mejor la acción de la ESE en esta patología. El circuito motor en el que participan los GB se podría definir como un bucle motor, que comienza y termina en la corteza cerebral, después de múltiples relevos que se producen en los propios GB (Penney y Young 1983; Alexander et al. 1986; Albin et al. 1989; DeLong 1990). El papel que tienen los GB en la ejecución y control del movimiento no es el objetivo de nuestro trabajo, pero nos interesa conocer los hallazgos encontrados por algunos autores respecto a cuándo y cómo se activan las diferentes estructuras que conforman dicho circuito motor.

En un estudio realizado por Brotchie et al. (1991a, 1991b) en monos, detectan que existía una mayor descarga palidal cuando los monos realizaban movimientos secuenciales que previamente habían sido aprendidos. Además, estos autores han podido mostrar que la activación de los GB era mayor a medida que la tarea se automatizaba. También encontraron descargas de determinadas células justo antes del inicio del segundo movimiento de la secuencia, lo que podría estar relacionado con el “timing” (ejecución temporal) del movimiento, de hecho si los monos no podían predecir el tiempo en el que iba a suceder el segundo movimiento esta descarga no aparecía. En base a lo encontrado en este estudio, los autores postulan que una de las funciones principales de los GB, es la participación de éstos en la ejecución automática de los movimientos secuenciales aprendidos, además de que los GB aportan una señal

interna para la ejecución de las diferentes subunidades de movimientos pertenecientes a una secuencia.

Así mismo, Jahanshahi et al. (1995), y Brooks (1999), a través de estudios en los que utilizan PET y EEG detectan que el déficit que presentan los EP a la hora de realizar movimientos generados internamente por decisión/motivación propia, se produce por una insuficiente activación del AMS (la cual es la principal área de proyección de los GB (Alexander et al. 1986)) y de la corteza prefrontal dorsolateral. En esta misma línea, el trabajo de Samuel et al. (1997) pone de manifiesto que se produce una hipercaptación de la corteza premotora lateral (CPL), así como un incremento en la actividad de los hemisferios cerebelosos (Rascol et al. 1997) cuando se realizan movimientos secuenciales.

Además de los estudios anteriormente citados, otros estudios realizados en humanos a través de la utilización de PET y SPECT (Rao et al. 1993; Kawashima et al. 1995; Wessel et al. 1997; Deiber et al. 1999; Jenkins et al. 2000; Haslirger et al. 2001; Fernández del Olmo et al. 2006), así como a través de registros celulares llevados a cabo en animales (monos) (Passingham et al. 1985; Romo y Schultz 1987; Thaler et al. 1988; Mushiake 1991), parecen confirmar que *el circuito motor de los GB-AMS se activa preferentemente ante movimientos guiados internamente, mientras que el circuito cerebelo-CPL se activa preferentemente ante movimientos guiados a través de estímulos externos* (Goldberg 1985), *y ante la ejecución de movimientos secuenciales* (Passingham et al. 1989; Mushiake 1991; Marsden y Obeso 1994; Hanakawa et al. 1999; Rascol et al. 1997). Concretamente, en esta línea cabe destacar el trabajo realizado por el grupo de investigación al que pertenezco (Fernández del Olmo et al. 2006), en el cual a través del estudio de imágenes de PET en pacientes con EP, antes y después de una terapia en la que se utiliza una estimulación auditiva rítmica, se encuentra que en los pacientes aumenta el metabolismo en reposo en el cerebelo, hecho que respalda la teoría de que la ESE activa una vía alternativa que evitaría el circuito GB-AMS, activándose el circuito motor cerebelo-CPL.

Ante estos resultados, se puede pensar que la utilización de la ESE sobre todo en la realización de movimientos secuenciales como la marcha, activa una vía alternativa/compensatoria (cerebelo-CPL) al déficit existente en el circuito motor GB-AMS, por eso los pacientes con EP ven mejorada su marcha, en presencia de señales externas (Marsden y Obeso 1994; Hanakawa et al. 1999; Brooks y Samuel 2000; Weeks et al. 2001; Fernández del Olmo et al. 2006).

Además de la explicación anteriormente comentada, hay autores que detectan en este tipo de estimulación otras acciones que influyen positivamente en la ejecución de los actos motores. Morris et al. (1995), Lewis et al. (2000), Rubinstein et al. (2002), y Yokochi (2006), sugieren que la ESE genera un aumento de atención por parte del paciente a la hora de realizar un acto motor, con lo cual el rendimiento final de ese acto se verá mejorado. Por otro lado, Rochester et al. (2005, 2007) y Yogeve et al. (2005), detectan que con la ESE se obtienen importantes beneficios en la ejecución de dobles tareas, debido a que el paciente disminuye la atención en la ejecución de la segunda tarea, para centrar su atención en seguir el ritmo de la estimulación utilizada, realizando finalmente con mayor éxito la doble tarea en presencia de la ESE.

Así mismo, se cree que los sujetos ante la utilización de la ESE, modifican sus estrategias motoras, convirtiendo el movimiento en menos automático, permitiendo a los pacientes modificarlo y por lo tanto generar una compensación al mecanismo fisiológico deteriorado presente en estos sujetos (Marchese et al. 2000; Rubinstein et al. 2002; Yokochi 2006; Azulay 2006). Se ha podido detectar que las nuevas estrategias motoras generadas a través de la ESE después de una terapia, se mantienen durante un tiempo y se utilizan posteriormente sin que esté presente tal estimulación (efecto diferido), lo que ocurre es que estas nuevas estrategias motoras adquiridas se van deteriorando con el paso del tiempo, la mayoría de ellas desaparecen a las 4-6 semanas de finalizar la terapia (Marchese et al. 2000; Thaut et al. 2001; Nieuwboer et al. 2001, 2007; Rubinstein et al. 2002; Lim et al. 2005; Lehman et al. 2005; Sidaway et al. 2006). Este es un dato a tener en cuenta, ya que para mantener las mejoras obtenidas con la ESE, es necesario recibir terapia de forma continuada, o por lo menos no pautar periodos de descanso mayores de 4-6 semanas.

6.3.1- Estimulación auditiva versus estimulación visual y somatosensorial, como estrategia para mejorar la marcha en la EP

Al igual que nosotros, son varios los autores que han observado una mayor facilitación/mejora de las variables cinemáticas de la marcha en los EP, cuando se utiliza una estimulación auditiva rítmica, respecto a la utilización de una estimulación visual de carácter temporal (Rochester et al. 2005, 2007; Arias y Cudeiro 2008). El por qué se producen estas diferencias en función del tipo de estimulación todavía en la actualidad no se conoce con certeza, pero son varios los trabajos que a través de los resultados obtenidos intentan hipotetizar sobre una posible explicación de este fenómeno.

Rossignol y Melvill (1976), determinan que en presencia de estímulos de naturaleza auditiva (de intensidad no suficiente para inducir el reflejo de sobresalto), se produce un aumento de la excitabilidad de las motoneuronas espinales, además se ha percibido que dichas motoneuronas mostraban un muy bajo grado de acomodación al estímulo auditivo. En este mismo trabajo (Rossignol y Melvill 1976), se ha detectado que esta misma facilitación se mantuvo en presencia de secuencias rítmicas integradas en un contexto musical. Estos hallazgos encontrados por estos autores, podrían servir para explicar en parte, por qué en nuestro estudio encontramos diferentes respuestas ante la utilización de estímulos auditivos, visuales y somatosensoriales. Por otro lado, también se conoce que el sistema auditivo procesa la información más rápido que otros sistemas como el visual, siendo además muy sensible al procesamiento de la información que cambia en el tiempo (Thaut et al. 2001).

Aparte de la acción que puede tener la estimulación auditiva sobre la ejecución de la marcha en los EP, hay autores (Glickstein et al. 1985; Rascol et al. 1997; Azulay et al. 1999, 2006) que centran su interés en explicar por qué los estímulos visuales con una connotación espacial presentan mejores resultados que los estímulos visuales con una connotación temporal, planteando la hipótesis de que la información dinámica que proporcionan las propias tiras de papel colocadas perpendicularmente a la dirección de la marcha, es fundamental para conseguir una respuesta motora óptima. Concretamente esta percepción dinámica, en nuestro estudio no está presente ya que los estímulos visuales utilizados son de carácter temporal.

Si tenemos en cuenta que el objetivo de nuestro trabajo es imponer un ritmo con diferentes variedades sensoriales (auditiva, visual, somatosensorial) pero con la misma connotación -temporal-, para que éste guíe la ejecución de los pasos, cabe esperar que a través de la vía auditiva se obtengan mejores resultados, ya que el sistema auditivo es el más efectivo para procesar estímulos temporales, y el que preferentemente utilizamos para captar ritmos. La estimulación de la vía somatosensorial podría no tener un efecto similar a la auditiva porque, al igual que la visual, es más lenta, no se relaciona con estructuras rítmicas, además de estar alterada en la EP en los estadios más avanzados de la enfermedad (Demirci et al. 1997; Pratorius et al. 2003; Pesenti et al. 2003), así como en el parkinson de tipo familiar (Gierthmühlem et al. 2009).

Atendiendo a las explicaciones realizadas hasta el momento y a los resultados obtenidos en nuestro estudio, la EAR (utilizada a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto) se presenta como una estrategia rehabilitadora para reducir el número y la media del tiempo de duración de los CM presentes en los pacientes con EP, así como para mejorar variables alteradas de la marcha.

Conclusiones

CONCLUSIONES

- 1- El diseño experimental utilizado, es adecuado para estudiar los CM y las variables objeto de estudio: número, media del tiempo de duración, y lugar de aparición de los mismos.
- 2- La utilización de la EAR (a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto) reduce el número y la media del tiempo de duración de los CM en los EP en “fin de dosis”.
- 3- La utilización de la EAR (a una frecuencia del 110% de la cadencia de paso de la MP de cada sujeto) mejora algunas variables cinemáticas alteradas en la marcha de los EP que presentan bloqueos motores en “fin de dosis”.
- 4- La EV y la estimulación somatosensorial utilizadas, no han resultado ser efectivas en la mejora de ninguna de las variables de estudio.
- 5- La estimulación sensorial rítmica utilizando la vía auditiva, es útil como terapia de apoyo para mejorar la autonomía personal de los EP que presentan bloqueos en la marcha en “fin de dosis”.

Bibliografía

A

- Abe K, Asai Y, Matsuo Y, et al. Classifying lower limb dynamics in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2003; 61: 219-226.
- Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 231-240.
- Abudi S, Bar-Tal Y, Ziv L, Fish M. Parkinson's disease symptoms- patients perceptions. *J Adv Nurs* 1997; 25 (1): 54-59.
- Achiron A, Ziv I, Goren M, et al. Primary progressive freezing gait. *Mov Disord* 1993 ; 8 : 293-297.
- Acuña-Castroviejo D, Martín M, Macías M, Escames G, León J, Khaldy H, Reiter RJ. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics. *J Pineal Res* 2001; 30: 65-74.
- Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 496-502.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-46.
- Alexander GM, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.
- Almeida GJ, Wishart LR, Lee TD. Disruptive influences of a cued voluntary shift on coordinated movement in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2003; 41: 442-452.
- Almeida GJ, Frank JS, Roy EA, Patla AE, Jog MS. Dopaminergic modulation of timing control and variability in the gait of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22 (12): 1735-1742.
- Álvarez-Buylla A, García-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 2002; 22: 629-634.
- Álvarez González E, Álvarez González L, Macías González R, Pavón Fuentes N. Conceptos actuales sobre la función de los Ganglios de la Base y el papel del núcleo subtalámico en trastornos del movimiento. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2001; 2 (29): 77-85.
- Ambani L, Van Woert M. Start hesitation a side effect of long term levodopa therapy. *N Eng J Med* 1973; 288: 1113-1115.
- Arias P. Efectos obtenidos con diferentes variedades y frecuencias de estimulación rítmica (auditiva y visual) sobre la marcha de los enfermos de Parkinson. Tesis Doctoral. A Coruña, 2006.
- Arias P, Cudeiro J. Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. *Exp Brain Res* 2008; 186 (4): 589-601.

- Arias P, Cudeiro J. Una introducción a la enfermedad de Parkinson. Evolución histórica. En: Cudeiro J, ed. Reeducación Funcional en la enfermedad d Parkinson. Una introducción a las Terapias de Apoyo. Barcelona: Elsevier; 2008a: 3-27.
- Arias-Carrion O, Olivares-Bunuelos T, Drucker-Colin R. Neurogenesis in the adult brain. *Rev Neurol* 2007; 44: 541-550.
- Artaco-Sanz MT, Viñes-Rueda JJ. Estimación de la prevalencia de la Enfermedad de Parkinson en Navarra. Estudio farmacoepidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. *Res Esp Salud Pública* 1995; 69: 479-85.
- Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. A community-dwelling sample of people with parkinson's disease: characteristics of fallers and non-fallers. *Age Ageing* 2001; 30: 47-52.
- Atlante A, Calissano P, Bobba A, Giannattasi S, Marra E, Passarella S. Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria. *FEBS Lett* 2001; 497: 1-5.
- Azulay JP, Mesure S, Amblard B, Blin O, Sangla I, Pouget J. Visual control of locomotion in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122(Pt 1): 111-120.
- Azulay JP, Mesure S, Blin O. Influence of visual cues on gait in Parkinson's disease: contribution to attention or sensory dependence?. *Journal of the Neurlogical Sciences* 2006; 248: 192-195.

B

- Bakker M, Esselink RA, Munneke M, Limousin-Dowsey P, Speelman HD, Bloem BR. Effects of stereotactic neurosurgery on postural instability and gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1092-1099.
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005; 120: 483-495.
- Bandyopadhyay U, Das D, Banerjee RK. Reactive oxygen species: oxidative damage and pathogenesis. *Curr Sci* 1999; 77: 658-666.
- Barbeau A. Long-term appraisal of levodopa therapy. *Neurology* 1972; 22 (suppl): 22-24.
- Barbeau A. Six years of high level levodopa therapy in severely akinetic parkinsonian patients. *Arch Neurol* 1976; 33: 333-338.
- Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *Journal of Clinical Neuroscience* 2003; 10 (5): 584-588.
- Bates TE, Loesch A, Burnstock G, Clark JB. Immunocytochemical evidence for a mitochondrially located nitric oxide synthase in brain and liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 213: 896-900.
- Bax L, Staes F, Verhagen A. Does neuromuscular electrical stimulation strengthen the cuadriceps femoris. A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 2005; 35 (3): 191-212.
- Bayles KA, Tomoeda CK, Montgomery EB, Cruz RF, Azuma T, et al. Change in cognitive function in idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 1140-1146.

- Bel SM. Trastornos motores primarios y alteraciones no neurológicas secundarias como causa de limitación funcional en la enfermedad de Parkinson. La Laguna: Servicio de Publicaciones de la Universidad de La Laguna. 1995.
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson's disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50: 344-346.
- Bentivoglio AR, Cortelli P, Valente EM, et al. Phenotypic characterization of autosomal recessive PARK6-linked parkinsonism in three unrelated italian families. *Mov Disord* 2001; 16: 999-1006.
- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124: 2131-2146.
- Beurskens AJ, de Vet HC, Koke A, Lindeman E, van der Heijden GJ, Regtop W, et al. A patient-specific approach for measuring functional status in low back pain. *J Manipulative Physiol Ther* 1999; 22: 144-148.
- Blandini F, Nappi G, Tassorelli C, Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 63-68.
- Blin O, Ferrandez AM, Pailhous J, Serratrice G. A new method of quantitative analysis of parkinsonian gait: report of 6 patient. *Rev Neurol* 1990; 146: 48-50.
- Blin O, Ferrandez AM, Serratrice G. Quantitative analysis of gait in Parkinson patients: increase variability of stride length. *J Neurol Sci* 1990; 98 (1): 91-97.
- Blin O, Fernández AM, Pailhous J, Serratrice G. Dopa-sensitive and Dopa-resistant gait parameters in parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1991; 103: 51-54.
- Bloem BR, van Vugt JP, Beckley DJ. Postural instability and falls in Parkinson's disease. *Adv neurol* 2001; 87: 209-223.
- Bloem B, Valkenburg V, Slabbekoorn M, van Dijk J. The multiple tasks test. Strategies in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2001; 137: 478-486.
- Bloem BR, Grimberger YA, Cramer M, Willemsen MD, Zwinderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248: 950-958.
- Bloem BR, Visser JE, Allum JH. Posturography. En : Hallett M, ed. Handbook of clinical neurophysiology. Amsterdam: Elsevier Science BV; 2003. 295-336.
- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19 (8); 871-884.
- Bloem BR, Bhatia KP. Basal ganglia disorders. En: Bronstein AM, Brandt T, Nutt JG, Woollacott MH, eds. Clinical disorders of balance, posture and gait. London: Arnold; 2004. 173-206.
- Blum-Degen D, Muller T, Kuhn W, Gerlach M, Przuntek H et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1995; 202: 17-20.
- Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA, Bevan MD. Synaptic organization of the basal ganglia. *J Anat* 2000; 196: 527-542.

- Boller F, Passafiume D, Keefe NC, Rogers K, Morrow L, Kim Y. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Role of perceptual and motor factors. *Arch neurol* 1984; 41: 485-490.
- Bond Jm, Morris M. Goal-directed secondary tasks: their effects on gait in subjects with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 110-116.
- Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Papadimitriou A, et al. Clinical features of parkinsonian patients with the alpha-synuclein (G209A) mutation. *Mov Disord* 2001; 16: 1007-1013.
- Bricchetto B, Pelosin A, Marchese A, Abbruzzese G. Evaluation of physical therapy in parkinsonian patients with freezing of gait: a pilot study. *Clin Rehabil* 2006; 20: 31-35.
- Brotchie JM, Ianssek R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. I. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain* 1991a; 114: 1667-1683.
- Brotchie JM, Ianssek R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. II. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain* 1991b; 114: 1685-1702.
- Bronstein AM, Hood JD, Gresty MA, Panagi C. Visual control of balance in cerebellar and Parkinson's disease. *Brain* 1990; 113: 767-779.
- Brooks DJ. Functional imaging studies in Parkinson's disease. En Lewitt P, Oerfel W, eds. Parkinson's disease. The treatment options. London: Martin Dunitz; 1999: 21-38.
- Brown TP, Rumsby PC, Capleton AC, Rushton L, Levy LS. Pesticides and Parkinson's disease-is there a link?. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 156-64.
- Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain* 1986; 109: 987-1002.
- Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA. Step Initiation in Parkinson's Disease: Influence of Levodopa and external sensory triggers. *Mov Disord* 1997; 2: 206-215.
- Byblow WD, Summers JJ, Lewis GN, Thomas J. Bimanual coordination in Parkinson's disease: Deficits in movement frequency, amplitude and pattern switching. *Mov Disord* 2002; 17: 20-29.

C

- Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 222-230.
- Caird FI. Rehabilitation in Parkinson's Disease. Chapman and Hall. New York, 1991.
- Calvo-Nerino B, Haggard P. Estimulación magnética transcraneal. Aplicaciones en neurociencia cognitiva. *Rev Neurol* 2004; 38: 374-380.
- Cano de la Cuerda R, Macías Jiménez AI, Cuadrado Pérez ML, Miangolarra Page JC, Morales Cabezas M. Trastornos de la postura y de la marcha e incidencia de caídas en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2004; 38 (12): 1128-1132.
- Camicioli R, Oken BS, Sexton G, et al. Verbal fluency task affects gait in Parkinson's disease with motor freezing. *J geriatr Psychiatry Neurol* 1998; 11: 181-185.

- Cardinali DP. Manual de Neurofisiología. Madrid: Ediciones Diaz de Santos; 1991.
- Carlson AJ. Science versus life. *J Am Med Assoc* 1955; 157: 1437-41.
- Carpenter MG, Frank JS, Silcher CP, Peysar GW. The influence of postural threat on the control of upright stance. *Exp Brain Res* 2001; 138: 210-218.
- Carreras MC, Franco MC, Peralta JG, Poderoso JJ. Nitric oxide, complex I, and the modulation of mitochondrial reactive species in biology and disease. *Mol Aspects Med* 2004; 25: 125-139.
- Charcot JM, Sigerson G. Clinical lectures on disease of the nervous system. Vol I. London: New Sydenham Society; 1877. 145-146.
- Charcot JM, Vulpian A. Cinquieme leçon: De la Paralyse Agitante. En : Bourneville, ed. Leçons sur les maladies du système nerveux faites a la Salpêtrière. Paris : A delahaye ; 1872.
- Chinopoulos C, Adam-Vizi V. Calcium, mitochondria and oxidative stress in neuronal pathology. Novel aspects of an enduring theme. *FEBS J* 2006; 273: 433-450.
- Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44: 376-378.
- Comelli G. Los métodos modernos de musculación. Madrid: Paidotribo; 2001.
- Costa C, Castiñeira MC. Enfermedad de Parkinson. Guías clínicas en Atención Primaria 1. 2001;42.
- Cossete M, Lecomte F, Parent A. Morphology and distribution of dopaminergic neurons intrinsic to the human striatum. *J Chem Neuroanat* 2005; 29 (1): 1-11.
- Coughlin L, Templeton J. Hip fractures in patients with Parkinson's disease. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 148: 192-195.
- Cram JR, Kasman GS, Holtz J. Introduction to Surface Electromyography. Maryland: Aspen Publication; 1998.
- Cubo Deldago E. Estudio de la eficacia de la estimulación mecánica y sensorial en los congelamientos de la marcha en la enfermedad de Parkinson. Tesis Doctoral. Navarra, 2003.
- Cubo E, Moore CG, Leurgans S, Goetz CG. Wheeled and standard walkers in Parkinson's disease patients with gait freezing. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003; 10: 9-14.
- Cubo E, Leurgans S, Goetz CG. Short-term and practice effects of metronome pacing in Parkinson's disease patients with gait freezing while in the "on" state: randomized single blind evaluation. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(8):507-510.
- Cudeiro FJ, ed. Reeducción funcional en la enfermedad de parkinson. Una introducción a las terapias de apoyo. Barcelona: Elsevier; 2008.
- Cudeiro FJ. La Estimulación Magnética Transcraneal como ayuda terapéutica en la enfermedad de Parkinson. En Cudeiro FJ, eds. Reeducción Funcional en la enfermedad de Parkinson. Una introducción a las Terapias de Apoyo. Barcelona: Elsevier; 2008a: 123-138.
- Cummings JL. Depression and parkinson's disease: a review. *Am J psychiatry* 1992; 149: 443-454.

- Cunnington R, Iansek R, Bradshaw JL, Phillips JG. Movement-related potentials in Parkinson's Disease. Presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain* 1995; 118 (supl. 4): 935-950.

D

- Davies KJ. The broad spectrum of responses to oxidants in proliferating cells: a new paradigm for oxidative stress. *IUBMB Life* 1999; 48: 41-47.
- Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 461-464.
- Dean KOH, Jones D, Ellis-Hill C, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. A comparison of physiotherapy techniques for patients with Parkinson's disease (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1 (CD002815).
- Deane KH, Jones D, Playford ED, Ben-Shlomo Y, Clarke CE. Physiotherapy for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD 002817.
- Deane KH, Jones D, Playford ED, Ben Shomo Y, Clarke CE. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. Oxford, UK: The Cochrane Library Update Software; 2002.
- de Boer AGEM, Wijker W, Speelman JD, de Haes JCJM. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 70-74.
- de Goede CJ, Keus SH, Kwakkel G, Wagenaar RC. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 201; 82: 509-515.
- Deiber MP, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RJS. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1991; 84: 393-402.
- Deiber MP, Honda M, Ibanez V, Sadato N, Hallett M. Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J Neurophysiol* 1999; 81 (6): 3065-3077.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285.
- DeLong MR. Los Ganglios Basales. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principios de Neurociencia*. 4ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001: 853-867.
- Del Val LJJ. Enfermedad de Parkinson. En: Del Val LJJ, Linasoro G. *Trastornos del movimiento*. Barcelona: Masson; 2002. 13-28.
- Demirci M, Grill S, McShane L, Hallett M. A mismatch between kinaesthetic and visual perception in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 781-788.
- Desagher S, Glowinski J, Premont J. Astrocytes protect neurons from hydrogen peroxide toxicity. *J Neurosci* 1996; 16: 2553-2562.
- Dewey RB. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. En: Pahwa R, Lyons K, Koller W, eds. *Handbook of parkinson's disease*. 3ª edición. New York: Marcel Dekker Inc.; 2003. 109-126.

- Dibble LE, Nicholson DE, Shultz B, MacWilliams BA, Marcus RL, Moncur C. Sensory cueing effects on maximal speed gait initiation in persons with Parkinson's disease and healthy elders. *Gait Posture* 2004; 19(3):215-225.
- Dietz MA, Goetz CG, Stebbins GT. Evaluation of a modified inverted walking stick as treatment for parkinsonian freezing episodes. *Mov Disord* 1990; 5: 243-247.
- Dietz V, Zijlstra W, Prokop T, Berger W. Leg muscle activation during gait in Parkinson's disease: adaptation and interlimb coordination. *Electroencephalogr Clin neurophysiol* 1995; 97: 408-415.
- Dietz V. proprioception and locomotor disorders. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 781-790.
- Dixit SN, Behari M, Ahuja GK. Effects of selegiline on cognitive functions in Parkinson's disease. *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 784-786.

E

- Ebersbach G, Heijmenberg M, Kindermann L, Trottenberg T, Wissel J, Poewe W. Interference of rhythmic constraints on gait in healthy subjects and patients with early Parkinson's disease: Evidence for impaired locomotor pattern generation in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14 (4): 619-625.
- Eberhardt O, Schulz JB. Apoptotic mechanisms and antiapoptotic therapy in the MPTP model of Parkinson's disease. *Toxicol Lett* 2003; 139: 135-151.
- Elsworth JD, Roth RH. Dopamine synthesis, uptake, metabolism and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1997; 144: 4-9.
- Ellis T, de Goede CJ, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 626-632.
- Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease. *Lancet* 1996; 347: 1337.
- Enzensberger W, Oberlander U, Stecker K. Metronome therapy in patients with Parkinson Disease. *Nervenarzt* 1997; 68: 972-977.
- England AC, Schawb RS. Post-operative evaluation of 26 selected patients with Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 1954; 4: 1219-1232.
- Escames G, León J, López LC, Acuña- Castroviejo D. Mechanisms of N-methyl-Daspartate receptor inhibition by melatonin in the rat striatum. *J Neuroendocrinol* 2004;16: 929-935.
- Escames G, López LC, Tapias V, Utrilla P, Reiter RJ, Hitos AB, León J, Rodríguez MI, Acuña-Castroviejo D. Melatonin counteracts inducible mitochondrial nitric oxide synthase-dependent mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of septic mice. *J Pineal Res* 2006; 40: 71-78.
- Espejo EF, Montoro RJ, Armengol JA, Lopez-Barneo J. Cellular and functional recovery of Parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell aggregates. *Neuron* 1998; 20: 197-206.

F

- Fabre N, Brefel C, Sabatini U, et al. Normal frontal perfusion in patients with frozen gait. *Mov Disord* 1995; 10: 18-21.
- Fabre N, Brefel C, Sabatini U, et al. Normal frontal perfusion in patients with frozen gait. *Mov Disord* 1998; 13: 677-683.
- Fahn S, Elton RL, Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. Macmillan: FlorhamPark, NJ; 1987. 153-163.
- Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. En: Fahn S, ed. *Negative Motor phenomena*. *Advances in Neurology*, Vol. 67. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1995.
- Fernández del Olmo MA. Efectos de un programa de intervención basado en la imposición de ritmos sonoros en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Tesis Doctoral. A Coruña, 2002.
- Fernández del Olmo M, Arias P, Cudeiro J. Efectos de la presencia de ritmos sonoros externos en los movimientos repetitivos del miembro superior en pacientes con la enfermedad de Parkinson. En: González MA, Sánchez JA, Gómez J, eds. *Preparación profesional y necesidades sociales*. A Coruña: Xaniño; 2002. 888-890.
- Fernández del Olmo M, Cudeiro J. A simple procedure using auditory stimuli to improve movement in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurol Clin Neurophysiol* 2003; 2: 1-7.
- Fernández del Olmo M, Arias P, Cudeiro Mazaira FJ. Facilitación de la actividad motora por estímulos sensoriales en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2004; 39 (9): 841-847.
- Fernández del Olmo M, Cudeiro J. Temporal variability of gait in PD. Effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 25-33.
- Fernández del Olmo M, Arias P, Furio MC, Pozo MA, Cudeiro J. Evaluation of the effect of training using auditory stimulation on rhythmic movement in Parkinsonian patients- a combined motor and [18F]-FDG PET study. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 155-164.
- Fernández HH, Lannon MC, Trieschenann ME, Friedman JH. Botulinum toxin type B for the gait freezing in Parkinson's disease. *Med Sci Monit* 2004; 10: 282-284.
- Ferrandez A, Blin O. A comparison between the effect of intentional modulations and the action of L-dopa on gait in Parkinson's disease. *Behavioral Brain Research* 1991; 45: 177-183.
- Ferrarin M, Brambilla M, Garavello L, et al. Microprocessor controlled optical stimulating device to improve the gait of patients with Parkinson's disease. *Med Biol Eng Comput* 2004; 42: 328-332.
- Findley LJ, Gresty MA. Tremor and rhythmical involuntary movements in Parkinson's disease. En: Findley LJ, Capildeo R, eds. *Movements Disorders: Tremors*. New York: Oxford University Press; 1984. 295-304. En: Jankovic J. *Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs*. En:

- Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease. 3^a Edition. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003. 71-107.
- Folstein MF, Folstein SF, McHugh PR. Mini-Mental State : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Reseach* 1975; 12: 189-198.
 - Formisano R, Pratesi L, Modarello FT, Bonifati V, Meco G. Rehabilitation and Parkinson's disease. *Scand J Rehabil Med* 1992; 24: 157-160.
 - Forno LS. The Lewy body in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45: 35-43.
 - Forsberg H, Johnles B, Steg G. Is parkinsonian gait caused by a regression to an immature walking pattern? *Adv Neurol* 1984; 40: 375-379.
 - Frandsen U, López-Figueroa M, Hellsten Y. Localization of nitric oxide synthase in human skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 227: 88-93.
 - Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344 (10): 710-719.
 - Freedland RL, Festa C, Sealy M, McBean A, Elghazaly P, Capan A, et al. The effects of pulsed auditory stimulation on various gait measurements in persons with Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation* 2002; 17 (1): 81-87.
 - Fukuyama H, Ouchi Y, Matsuzaki S, Nagahama Y, Yamauchi H, Ogawa M, et al. Brain functional activity during gait in normal subjects: a SPECT study. *Neurosci Lett* 1997; 228: 183-186.

G

- Gai WP, Blumbergs PC, Geffen LB, Blessing WW. Galanin-containing fibers innervate substance P-containing neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus in humans. *Brain Res* 1993; 618: 135-141.
- Galvez-Jimenez N, Lozano AM, Duff J et al. Bilateral pallidotomy pronounced amelioration of incapacitating levodopa-induced dyskinesias but accompanying cognitive decline. *Mov Disord* 1996; 11: 242.
- Gantchev N, Viallet F, Aurenty R, Massion J. Impairment of posturo-kinetic coordination during initiation of forward oriented stepping movements in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 110-120.
- García Ruiz P, Fontán A. ¿Cómo se hace el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en momentos precoces?. Monográfico 1. *Continua Neurológica* 2000; 3: 13-23.
- Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, et al. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 1996; 380: 252-255.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-39.
- Gersh MR. Electrotherapy in rehabilitation. EE.UU: Contemporary Perspectives in Rehabilitation; 1992. 400-404.
- Gierthmühlem J, Lienau F, Maag R, Hagenah JM, Deusch L, Fritzer E, Klein C, Baron R, Helmchen C. Somatosensory processing in a German family with PINK1

- mutations: its potential role in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80 (5): 571-574.
- Giladi N, McMahon, Przedborski S, Flaster E, Guillory S, Kostic V, Fahn S. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 333-339.
 - Giladi N, McDermott, Fahn S, Przedborski S. Parkinson study group freezing of gait in Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: A377 (Abstract).
 - Giladi N, Kao R, Fahn S. Freezing phenomenon in patients with parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 1997; 12: 302-305.
 - Giladi N, Fahn S. Freezing phenomenon, the fifth cardinal sign of parkinsonism. En: Fisher A, Hanin I, Yoshida M, eds. *Progress in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. London: Plenum Press, New York;1998. 329-335.
 - Giladi N, Honigman S, Hocherman S. The effects of deprenyl treatment on directional and velocity control of arm movement in patients with early stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22. 54-59
 - Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with parkinsonism. *Parkinsonism and Related Disorders* 2000; 6: 165-170.
 - Giladi N. Gait disturbances in advanced stages in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86: 273-278.
 - Giladi N, Treves TA, Simon ES, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Paleacu D, Korczyn AD. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001a; 108: 53-61.
 - Giladi N, Shabtai H, Rozenberg E, Shabtai E. Gait festination in parkinson's disease. *Parkinsonism Rel Disord* 2001b; 7: 135-138.
 - Giladi N. Freezing of gait. Clinical overview. *Adv Neurol* 2001; 87: 191-197.
 - Giladi N, Guerevich T, Shabtai H, Paleacu D, Simon ES. The effect of botulinum toxin injections to the calf muscles on freezing of gait in parkinsonism: a pilot study. *J Neurol* 2001c; 248: 572-576.
 - Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-1721.
 - Giladi N, Balash Y, Hausdorff JM. Gait disturbances in Parkinson's disease. En: Mizuno Y, Fisher A, Hanin I, eds. *Mapping the progress of Alzheimer's and Parkinson's disease*. New York: Kluwer Academic/Plenum publishers; 2002. 329-335.
 - Giladi N, Hausdorff JM. The role of mental function in the pathogenesis of freezing of gait in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 248 (1-2): 173-176.
 - Gleb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-39.
 - Glodstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1247-1255.

- Goetz CG, Olanow CW, Koller WC, Penn RD, Cahill D. Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum of patient with advanced Parkinson's disease. *N Eng J Med* 1989; 320: 337-341.
- Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. Seminal figures in the history of movement disorders: Sydenham, Parkinson, and Charcot: Part 6 of the MDS-sponsored history of Movement Disorders exhibit. *Mov Disord* 2001; 16: 537-40.
- Goetz CG. Early iconography of parkinson's disease. En: Pahwa R, Lyons K, Koller W. Handbook of parkinson's disease. 3ª edición. New York. Marcel Dekker Inc. 2003: 1-16.
- González JL. D.A.S.-D.A.M.C.: Nuevo sistema de detección de apoyos vía radio y su aplicación a la marcha, la carrera y el salto. Estudio práctico con sujetos de 12 a 18 años. Tesis Doctoral. Cádiz. 2000.
- González EA, González LA, González MR. Conceptos Actuales sobre la función de los ganglios basales y el papel del núcleo subtalámico (NST) en trastornos del movimiento. *Rev Mexicana de Neuroci* 2001; 2 (2): 77-85.
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 49: 381-389.
- Gotz ME, Freyberger A, Riederer P. Oxidative stress: a role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1990; 29: 241-249.
- Goverover Y. Categorisation, deductive reasoning, and self-aware-ness: association with everyday competence in persons with acute brain injury. *J Clin Exper Neuropsychol* 2004; 26 (6): 737-749.
- Gray P, Hildebrand K. Fall risk factors in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs* 2000; 4: 222-228.
- Greenamyre JT, Mackenzie G, Peng TI, Stephans SE. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Symp* 1999; 66: 85-97.
- Greenamyre JT, Sherer TB, Betabert R, Panov AV. Complex I and Parkinson's disease. *IUBMB Life* 2001; 52: 135-141.
- Grillner S, Hellgren J, Menard A, Saitoh K, Wikstrom MA. Mechanisms for selection of basic motor programs-roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005; 28: 364-370.
- Grondin R, Zhang Z, Yi A, Cass WA, Maswood N, Andersen AH, et al. Chonic, controlled GDNF infusion promotes structural and functional recovery in advanced parkinsonian monkeys. *Brain* 2002; 125: 2191-2201.
- Gueye L, Viallet F, Legallet E, Trouche E. The use of advance information for motor preparation in Parkinson's Disease: Effects of cueing and compatibility between warning and imperative stimuli. *Brain Cogn* 1998; 38: 66-86.
- Guide to physical therapist practice. *Phys Ther* 1997; 77: 1163-1650.
- Guyton. Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 1994.
- Gurevich T, Giladi N. Freezing of gait in multiple system atrophy (MSA). *Parkinsonism Rel Disord* 2003; 9: 169-174.

H

- Hallet M, Khoshbin S. Physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 1980; 103: 301-314.
- Hallet M, Chokroverty S, eds. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. 2^a edición. Burlington: Elsevier, Butterworth-Heinemann; 2005.
- Halliday SE, Winter DA, Frank JS, Patla AE, Prince F. The initiation of gait in young, elderly, and Parkinson's disease subjects. *Gait Posture* 1998; 8: 8-14.
- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219: 1-14.
- Hamani C, Saint-Cyr JA, Fraser J, Kaplitt M, Lozano AM. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004; 127: 4-20.
- Hanakawa T, Katsumi Y, Furukawa H, Honda M, Hayashi T, Kimura J, et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain* 1999; 122: 1271-1282.
- Hartmann A. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: S9-S15.
- Hashimoto T. Speculation on the responsible sites and pathophysiology of freezing of gait. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006; 12: S55-S62.
- Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001; 124 (supl.3): 558-570.
- Hassani OK, Mouroux M, Feger J. Increased subthalamic neuronal activity after nigral dopaminergic lesion independent of disinhibition via the globus pallidus. *Neuroscience* 1996; 72: 105-115.
- Hausdorff JM, Cudkovicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride to stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 428-437.
- Hausdorff JM, Rios DA, Edelberg HK. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1 year prospective study. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1050-1056.
- Hausdorff JM, Balash J, Giladi N. Effects of cognitive challenge on gait variability in patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 53-58.
- Hausdorff JM, Balash J, Giladi N. Times series analysis of leg movements during freezing of gait in Parkinson's disease: akinesia, rhyme or reason? *Physica A* 2003; 321: 565-570.
- Hausdorff JM, Schaafsma JD, Balash Y, Bartels AL, Gurevich T, Giladi N. Impaired regulation of stride variability in Parkinson's disease subjects with freezing of gait. *Exp Brain Res* 2003; 149: 187-194.
- Haynes V, Elfering S, Traaseth N, Giulivi C. Mitochondrial nitric-oxide synthase: enzyme expression, characterization, and regulation. *J Bioenerg Biomembr* 2004; 36: 341-346.

- Hernan MA, Zhang SM, Rueda de Castro AM, et al. Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies. *Ann Neurol* 2001; 50: 780-786.
- Herrero MT, Barcia C, de Pablos V. Patogenia y etiología de la enfermedad de Parkinson. En: Micheli F, ed. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. 2ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006: 119-153.
- Hirsch EC, Graubiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5976-80.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
- Hong M, Perlmutter JS, Earhart GM. A kinematic and electromyographic analysis of turning in people with Parkinson disease. *Neurorehabil and Neural Repair* 2008; 20 (10): 1-11.
- Horak FB, Nutt JG, Nashner LM. Postural inflexibility in parkinsonian subjects. *J Neurol Sci* 1992; 111: 46-58.
- Hornykiewicz O. The tropical localization and content of noradrenalin and dopamine (3 hydroxytyramine) in the substantia nigra of normal persons and patients with Parkinson's disease. *Wien Klin Wochenschr* 1963; 75: 309-12.
- Horstink MWIM, De Swart BJM, Wolters EC, Berger HJC. Paradoxical behavior in Parkinson's disease. En: Wolters EC, Scheltens P, eds. *Mental Dysfunction in Parkinson's disease; Proceedings of the European Congress on Mental Dysfunction in Parkinson's disease*. Amsterdam: Vrije University; 1993.
- Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: S49-S58.

I

- Imai H, Narabayashi H, Sakata E. "Pure akinesia" and the later added supranuclear ophthalmoplegia. *Adv Neurol* 1987; 45: 207-212.
- Imai H. Festination and freezing. *Rinsho Shinkeigaku* 1987; 33: 1307-1309.
- Ito N, Hayashi A, Lin W, Ohkoshi N, Watanabe M, Shoji S. Music therapy in Parkinson's disease: improvement of parkinsonian gait and depression with rhythmic auditory stimulation. En: Nakada T, ed. *Integrated human science: theory, method application (music)*. New York: Elsevier Science; 2000. 435-443.

J

- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 1995; 118: 913-933.
- Jahanshahi M, Marsden CD. *Parkinson's Disease, a self-help for patient and their carers*. Souvler Press Ltd. London, 1998.

- Jahanshahi M, Marsden CD. Enfermedad de Parkinson. Manual de consejos para la comunicación entre el equipo médico, el paciente y los cuidadores. Madrid: Edimsa; 2000.
- Jankovic J, Grossman R, Goodman C, Pirozzolo F, Schneider L, Zhu Z, Scardino P, Garber AJ, Jhingran SG, Martin S. Clinical, biochemical and neuropathologic findings following transplantation of adrenal medulla to the caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1277-1334.
- Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995; 27: 680-686.
- Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. En: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease. 3ª Edición. New York: Marcel Dekker, Inc.; 2003. 71-107.
- Jankovic J. Motor fluctuans and dyskinesias in Parkinson's disease: Clinical manifestations. *Mov Disord* 2005; 20 (11): S11-S16.
- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (4): 368-76.
- Jellinger K. The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 540-543.
- Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 2000; 123 (supl.6): 1216-1228.
- Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* Dec; 47 (6 Suppl 3):S161-170.
- Jiang Y, Norman KE. Effects of visual and auditory cues on gait initiation in people with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2006; 20: 36-45.
- Johnell O, Melton ILJ, Atkinson EJ, o'Fallon WM, Kurland LT. Fracture risk in patients with parkinsonism: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Age Ageing* 1992; 21: 32-38.

K

- Kamsma YPT, Brouwer WH, Lakke JPWF. Training of compensatory strategies for impaired gross motor skills in patients with Parkinson's disease. *Physiother Th Pract* 1995; 11: 209-229.
- Kapp W. The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1992; 38:1-6.
- Katayama Y, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T. Effects of anterodorsal pallidal stimulation on gait freezing (kinesia paradoxa) in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000; 74: 99-105.
- Kaur D, Andersen J. Does cellular iron dysregulation play a causative role in Parkinson's disease? *Ageing Res Rev* 2004; 3: 327-343.

- Kavounoudias A, Roll R, Roll JP. Specific whole-body shifts induced by frequency-modulated vibration of human plantar soles. *Neurosci Lett* 1999; 266: 181-184.
- Kavounoudias A, Roll R, Roll JP. Foot sole and ankle muscle inputs contribute jointly to human erect posture regulation. *J Physiol* 2001; 532: 869-878.
- Kawashima R, Roland PE, O'Sullivan BT. Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex* 1995; 5 (2): 111-122.
- Keller S, Kessler T, Meuser T, Fogel W, Bremen D, Jst WH. (Analysis of direct costs in therapy of Parkinson's disease). *Nervenarzt* 2003; 74: 1105-1109.
- Keranen T, Kaakkla S, Sotaniemi K, et al. Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 163-168.
- Keus SHJ, Hendriks HJM, Bloem BR, Bredero-Cohen AB, de Goede CJT, van Haaren M, et al. KNGF-guidelines for physical therapy in patients Parkinson's disease. *Ned Tijdschr Fysiother* 2004; 114 (Suppl.).
- Keus SHJ, Bloem BR, Hendriks HJM, , Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of physical therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2006 (in press).
- Keus SHJ, Bloem BR, Nijkrake M, Lim LI, Munneke M. The ParkNet trial: implementation of an evidence-based guideline for physical therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: S122.
- Keus SHJ, Bloem BR, Hendriks HJM, Bredero-Cohen AB, Munneke M. Evidence-based analysis of Physical Therapy in Parkinson's disease with recommendations for practice and research. *Mov Disord* 2007; 22 (84). 451-460.
- Keus SHJ, Bloem BR, Van Hilten JJ, Ashburn A, Munneke M. Effectiveness of physiotherapy in Parkinson's disease: the fiability of a randomised controlled trial. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007; 13: 115-121.
- Kim WG, Mohny RP, Wilson B, Jeohn GH, Liu B, Hong JS. Regional difference in susceptibility to lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in the rat brain: role of microglia. *J Neurosci* 2000; 20: 6309-6316.
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605-608.
- Knutsson E, Martensson A. Posture and gait in parkinsonian patients. En: Bles W, Brandt RH, eds. Disorders of posture and gait. Amsterdam: Elsevier; 1986. 217-229.
- Koller WC, Hutton JT, Tolosa E. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5 year randomized multicenter study. Carbidopa/levodopa study group. *Neurology* 1999; 53: 1012-1019.
- Koller WC, Minagar A. Treatment strategies for the management of Parkinson's disease. En: Parkinson's: Disease Management Guide. PDR 2^a edition. 2002; 101-131.
- Kollere WC, Glatt S, Vetere-Overfield B, Hassanein R. Falls and Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12 (2): 98-105.

- Kompoliti K, Goetz G, Leurgans S, Morrissey M, Siegel I. "On" Freezing in Parkinson's Disease: Resistance to visual cue walking devices. *Mov Disord* 2000; 15 (2): 309-312.
- Kordower JH, Emborg ME, Bloch J, Ma SY, Chu Y, Leventhal L, et al. Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. *Science* 2000; 290: 767-773.
- Kritikos A, Leahy C, Bradshaw JL, Iansek R, Phillips JG, Bradshaw JA. Contingent and non-contingent auditory cueing in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1995; 33: 1193-1203.
- Kumar R, Lozano AM, Sime E, Halket E, Lang AE. Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 1999; 53: 561-566.
- Kuo SH, Kenney C, Jankovic J. Bilateral pedunculopontine nuclei strokes presenting as freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23 (4): 616-619.

L

- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53-61.
- Lamberti P, Armenise S, Castaldo V, de Mari M, Iliceto G, Tronci P, Serlenga L. Freezing gait in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38: 297-301.
- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1130-1143.
- Langston JW, Ballard PA, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of mepedrine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-980.
- Langston JW. Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44 (Suppl.): 45-52.
- Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. *Neuroscience* 1990; 39: 151-170.
- Levin BE, Tomer R, Rey G. Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Neurologic Clin* 1992; 10: 471-485.
- Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 1196-1209.
- Lewis GN, Byblow WD, Walt SE. Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000; 123 (Pt 10): 2077-2090.
- Lewis GN, Byblow WD. Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 2089-2099.
- Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, Jones D, Rochester L, Kwakkel G. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clinical Rehabilitation* 2005; 19: 695-713.
- Linazasoro G. Anticholinergics and dyskinesia. *Mov Disord* 1994; 9: 689.

- Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, Gustavii B, Astedt B, Widner H, Lindholm T, Bjorklund A, Leenders KL, Rothwell JC, et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease: a detailed account of methodology and a 6 month follow-up. *Arch Neurol* 1989; 46: 631-651.
- Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: what is the evidence? *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1234-1238.
- López LC, Escames G, Tapias V, Utrilla P, León J, Acuña-Castroviejo D. Identification of an inducible nitric oxide synthase in diaphragm mitochondria from septic mice: its relation with mitochondrial dysfunction and prevention by melatonin. *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38: 267-278.
- López-Barneo J, Pardal R, Ortega P, Durán R, Villadiego J, Toledo JJ. The neurogenic niche in the carotid body and its applicability to antiparkinsonian cell therapy. *J Neural Transm* 2009 (publicado online el 5 de marzo de 2009).
- Luquin MR, Montoto R, Guillén J, Saldise L, del Rio J, López-Barneo J. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into the putamen. *Neuron* 1999; 22: 743.
- Ling Z, Gayle DA, Ma SY, Lipton JW, Tong CW, Hong J, Carvey PM. In utero bacterial endotoxin exposure causes loss of tyrosine hydroxylase neurons in the postnatal rat midbrain. *Mov Disord* 2002; 17 (1): 116-124.
- Luquin MR, Saldise L. Sistema dopaminérgico y muerte neuronal. En: Enfermedad de Parkinson, *Rev Neurol* 1997; 25 (S2): 129-140.

M

- Manyan BV. Rehabilitation of Parkinsonism, other movement disorders and ataxia. En: Good DC, Couch JR, eds. *Handbook of Neurorehabilitation*. New York: Marcel Dekker; 1994. 585-617.
- Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD. Dopamine regulates the impact of the cerebral cortex on the subthalamic nucleus-globus pallidus network. *Neuroscience* 2001; 106: 313-330.
- Marceglia S, Foffani G, Bianchi AM, Baselli G, Tamma F, Egidio M, et al. Dopamine-dependent non-linear correlation between subthalamic rhythms in Parkinson's disease. *J Physiol* 2006; 571: 579-591.
- Marchese R, Diverio M, Zucchi F, Lentino C, Abbruzzese G. The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord* 2000; 15 (5): 879-883.
- Marchese R, Bove M, Abbruzzese G. Effects of cognitive and motor tasks on postural stability in Parkinson's disease: a posturographic study. *Mov Disord* 2003; 18: 652-658.
- Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 877-897.
- Martin JH. *Neuroanatomía*. Madrid: Ediciones Prentice May; 1998.
- Martin JP. *The basal ganglia and posture*. London: Pitman Medical; 1967.

- Martin M, Shinberg M, Kuchibhatla M, Ray L, Carollo JJ, Schenkman ML. Gait initiation in community-dwelling adults with Parkinson's disease: comparison with older and younger adults without the disease. *Phys Ther* 2002; 82: 566-577.
- Martínez-Martín P. An introduction to the concept of "quality of life in Parkinson's disease". *J Neurol* 1998; 245 (suppl. 1): S2-S6.
- Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R, Tavoulares G. Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol* 1994; 35: 619-621.
- Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, et al. Three-dimensional stereotactic surface projection study of freezing of gait and brain perfusion image in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1272-1277.
- Matsuo H, Takashima H, Kishikawa M, et al. Pure akinesia: an atypical manifestation of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991; 54: 397-400.
- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 81-104.
- McCoy RW, Kohl RM, Elliott SM, Joyce AS. The impact of auditory cues on gait control of individuals with Parkinson's disease. *J Human Move Stud* 2002; 42: 229-236.
- McDowell SA, Harris J. Irrelevant peripheral visual stimuli impair manual reaction times in Parkinson's disease. *Vision Res* 1997; 37: 3549-3558.
- McGeer PL, Itagaki S, Akiyama H, McGeer EG. Rate of cell death in parkinsonism indicates active neuropathological process. *Ann Neurol* 1988; 24: 574-576.
- McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10 (Suppl 1): S3-S7.
- McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH. Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 22-26.
- Mehagnoul-Schipper DJ, Boerman RH, Hoefnagels WH, Jansen RW. Effects of levodopa on orthostatic and postprandial hypotension in elderly Parkinsonian patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M749-M755.
- Mestre D, Blin O, Serratrices G. Contrast sensitivity is increased in a case of nonparkinsonian freezing gait. *Neurology* 1992; 42: 189-194.
- Metman LV, Del Dotto P, Van der Munckoff P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323-1326.
- Micheli F. Parkinsonismos. En: Micheli F, ed. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1998. 109-117.
- Micheli F. Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. 2ª edición. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
- Míguez A, Escamilla F, Hotton GR, et al. Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical and positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 (8): 825-831.

- Miller RA, Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR. Components of EMG symmetry and variability in parkinsonian and healthy elderly gait. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101: 1-7.
- Mink JW. Basal ganglia. En: Zigmond y cols. *Fundamental neuroscience*. San Diego: Academic Press; 1999. 951-72.
- Mink JW. Funcional organization of the basal ganglia. En: Jankovik J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease & movements disorders*. 5ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1-6.
- Mitchell SL, Collins JJ, De Luca CJ, Burrows A, Lipsitz LA. Open-loop and closed-loop postural control mechanisms in Parkinson's disease; increased mediolateral activity during quiet standing. *Neurosci Lett* 1995; 197: 133-136.
- Mitoma H, Hayashi R, Yanagisawa N, Tsukagoshi H. Characteristics of parkinsonian and ataxic gaits: a study using surface electromyograms, angular displacements and floor reaction forces. *J Neurol Sci* 2000; 174: 22-39.
- Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Parámetros de práctica clínica: inicio del tratamiento de la enfermedad de parkinson: una revisión basada en la evidencia. *American Academy of Neurology. Neurology* (ed. Español) 2002; 1: 4-11.
- Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, et al. Long-term effects of body weight-supported treadmill training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Rehabil* 2002; 83: 1370-1373.
- Montgomery JE. Rehabilitative approaches to Parkinson's disease. *Parkinsonism & related Disorders* 2004; 10 (1): S43-S47.
- Moreno Izco F, López de Munáin A, Poza Aldea JJ, Martí Massó JF. Análisis de la marcha en la enfermedad de Parkinson y su respuesta al tratamiento dopaminérgico. *Medicina Clínica* 2005; 124 (2): 50-52.
- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994a; 57: 1532-1534.
- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1994b; 117: 1169-1181.
- Morris PK, Sawle GV, Brooks DJ. Clinical and FDOPA PET findings in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 597-600.
- Morris M, Ianssek R, Summers J, Matyas T. Motor control considerations for the rehabilitation of gait in Parkinson's disease. En: Glencross DJ, Piek JP, eds. *Motor control and sensory integration: issues and directions*. Amsterdam: Elsevier; 1995. 61-63.
- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996a; 119: 551-568.
- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. Temporal stability of gait in Parkinson's disease. *Phys Ther* 1996b; 76: 763-777.
- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. Abnormalities in the stride length-cadence relation in Parkinsonian gait. *Mov Disord* 1998; 13: 61-69.

- Morris ME. Movement disorders in people with Parkinson disease: a model for physical therapy. *Physical Therapy* 2000; 80 (6); 578-597.
- Morris ME, Huxham F, McGinley J, Dodd K, Iansek R. The biomechanics and motor control of gait in Parkinson disease. *Clin Biomech* 2001a; 16 (6): 459-470.
- Morris S, Morris ME, Iansek R. Reliability of measurements obtained with the Timed "Up & go" test in people with Parkinson disease. *Phys Ther* 2001b; 81 (2): 810-818.
- Morris ME, Iansek R, McGinley J, Maytas T, Huxham. Three-Dimensional Gait Biomechanics in Parkinson's Disease: Evidence for Centrally Mediated Amplitude Regulation Disorder. *Mov Disord* 2005; 20(1); 40-50.
- Morrissey PA, O'brien NM. Dietary antioxidants in health and disease. *Int Dairy J* 1998; 8: 463-72.
- Muller J, Seppi K, Stefanova N, Poewe W, Litvan I, Wenning GK. Freezing of gait in postmortem-confirmed atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2002; 17: 1041-1045.
- Muñoz D. Substrato estructural del síndrome parkinsoniano. En: Obeso JA, Olanow WC, Schapira AH, Tolosa E, eds. Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica. Madrid: Editorial Adis; 1999. 107-120.
- Mushiake H, Inase M, Tanji J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol* 1991; 66: 705-718.

N

- Nagasaki H, Kosaka K, Nakamura R. Disturbance of rhythm formation in patients with hemispheric lesion. *Tohoku J Exp Med* 1981; 135: 231-236.
- Nakamura R, Nagasaki H, Narabayashi H. Arrhythmokinesia in parkinsonism. En: Birkmayer W, Hornykiewicz O, eds. *Advances in Parkinsonism*. Roche: Basel; 1976. 258-268.
- Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Shimoyama R, Yokoyama Y, Takahashi K. Auditory effects on the motor responses after magnetic cortical stimulation and on the H-reflexes in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1994; 122: 15-19.
- Narabayashi H. Akinesia in Parkinsonism. En : Joseph AB, Young RR, eds. *Movement Disorders in neurology and neuropsychiatry*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. 209-213.
- Narabayashi H. Three types of akinesia in the progressive course of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993; 60: 18-24.
- Nashner L. Balance adjustments of humans perturbed while walking. *Journal of Neurophysiology* 1980; 44: 650-664.
- Nashner L. Adaptations of human movement to altered environments TINS; 3: 358-361.
- Newmeyer DD, Farschon DM, Reed JC. Cell-free apoptosis in *Xenopus* egg extracts: inhibition by Bcl-2 and requirement for an organelle fraction enriched in mitochondria. *Cell* 1994; 79: 353-364.

- Nicola SM, Surmeier J, Malenka RC. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 185-215.
- Nieuwboer A, de Weerd W, Dom R, Lesaffre E. A frequency and correlation analysis motor deficits in Parkinson's Disease. *Disabil Rehabil* 1998; 20 (4): 142-150.
- Nieuwboer A, De weerd W, Dom R, Bogaerts K, Nuyens G. Development of an activity scale for individuals with advanced Parkinson disease: reliability and "on-off" variability. *Phys Ther* 2000; 80: 1087-1096.
- Nieuwboer A, Dom R, De Weerd W, et al. Abnormalities of the spatiotemporal characteristics of gait at the onset of freezing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 1066-1075.
- Nieuwboer A, de Weerd W, Dom R, et al. The effects of a home physiotherapy program for persons with Parkinson's disease. *J Rehabil Med* 2001a; 33: 266-272.
- Nieuwboer A, Dom R, de Weerd W, Desloovere K, Janssens L, Stijn V. Electromyographic profiles of gait prior to onset of freezing episodes in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 1650-1660.
- Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, van Wegen E, Willems AM, Chavret F, Hetherington V, Baker K, Lim I. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease. The RESCUE trial. Downloaded fromjnnp.bmj.com 2007: 134-140.
- Novak P, Novak V. effects of step-synchronized vibration stimulation of soles on gait in Parkinson's disease: a pilot study. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation* 2006; 3 (9): 1-7.
- Nutt JG, Hammerstad JP, Gancher ST. Parkinson's disease: 100 maxims. London: Edward Arnold; 1992.
- Nutt JG, Marsden CD, Thomson PD. Human Walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993; 43: 268-279.
- Nutt JG. Effects of COMT inhibition on the pharmacokinetics of l-dopa. *Adv Neurol* 1996; 69: 493-496.

O

- Obeso JA, Olanow WC, Schapira AH, Tolosa E. Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica. Madrid: ASTA médica; 1999.
- Obeso JA, Álvarez CM, Marcins RJ et al. Lesions of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; suppl.48: S136.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, et al. Pathophysiology of the basal ganglio in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 10: 8-19.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Zamarbide I. Enfermedad de Parkinson. Perspectivas. En: Obeso JA, ed. Enfermedades Neurodegenerativas. Madrid: Serie Científica Farmaindustria; 2002. 71-83.

- O'Boyle DJ, Freman JS, Cody FWJ. The accuracy and precision of timing of self-paced repetitive movements in subjects with Parkinson's disease. *Brain* 1996; 119: 51-70.
- Okuma Y. Freezing of gait in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (suppl 7): VII27-VII32.
- Olanow CW, Koller W, Goetz CG, Stebbins GT, Cahill DW, Gauger LL, Morant R, Penn RD, Tanner CM, Klawans HL, et al. Autologous transplantation of adrenal medulla in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1990; 47: 1286-1289.
- Olanow CW, Mytilineou C, Tatton W. Current status of selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 55-58.
- Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Rev Neurosci* 1999; 22: 123-144.
- Olanow CW, Obeso JA. Pulsatile stimulation of dopamine receptors and levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease: implications for the early use of COMT inhibitors. *Neurology* 2000; 55 (S4): 72-77.
- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (11 suppl.5): S1-S88.
- O'Shea S, Morris ME, Iansek R. Dual task interference during gait in people with Parkinson's disease: effects of motor versus cognitive secondary tasks. *Phys Ther* 2002; 9: 888-897.

P

- Paeth B. Experiencias con el Concepto Bobath. Fundamentos, tratamientos y casos. 2ª edición. Madrid: Médica Panamericana; 2007.
- Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1767-1783.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. En: the cortico-basal ganglia- thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* 1995;20: 91-127.
- Parent A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Léves M, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci* 2000; 10[Supple]: S20-S27.
- Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones; 1817.
- Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wassermann EM, Puri BK, eds. Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. Londres: Arnold; 2002.
- Passingham RE, Chen YC, Thaler D. Supplementary motor cortex and self-initiated movement. En: Ito M, ed. Neural Programming Basel: Karger; 1989: 13-24.
- Pastor MA, Day BL, Marsden CD. Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain* 1993; 116 (supl.5): 1177-1190.

- Patla AE. Understanding the control of human locomotion: a prologue. En: Patla AE, ed. *Adaptability of human gait: implications for the control of locomotion*. Amsterdam: North-Holland; 1991. 3-17.
- Paulson HL, Stern MB. Clinical Manifestation of Parkinson's disease. En: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders. Neurological principles and practice*. New York: McGraw-Hill; 1997. 183-200.
- Pellecchia MT, Grasso A, Biancardi LG, Squillante M, Bonavita V, Barone P. Physical therapy in Parkinson's disease: an pen long-term rehabilitation trial. *J Neurol* 2004; 251 (5): 595-598.
- Penney JB, Young AB. Speculation on the functional anatomy of basal ganglia disorders. *Annu Rev Neurosci* 1983; 6: 73-94.
- Perea-Bartolomé MV. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2001; 32: 1182-1187.
- Pesenti A, Priori A, Locatelli M, Egidi M, Rampini P, Tamma F, et al. Subthalamic somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 1341-1345.
- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J Neurol* 1998; 245 (suppl.1): S10-S14.
- Plaitakis A, Shashidharan P. Glutamate transport and metabolism in dopaminergic neurons of substantia nigra: implications for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 1125-1135.
- Plant RD, Jones D, Ashburn A, Lovegreen B, Handford F. *Physiotherapy for people with Parkinson's disease: UK best practice*. Short report. Newcastle upon Tyne: Institute of rehabilitation; 2001.
- Plotnik M, Giladi N, Balash Y, Peretz Ch, Hausdorff JM. Is freezing of gait in Parkinson's disease related to asymmetric motor function?. *Ann Neurol* 2005; 57: 656-663.
- Post MW, de Bruin A, de Witte L, Schrijvers A. The SIP68: a measure of health-related functional status in rehabilitation medicine. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 440-445.
- Praamstra P, Stegeman DF, Cools AR, Horstink MWJM. Reliance on external cues for movement initiation in Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 167-177.
- Pratorius B, Kimmeskamp S, Milani TL. The sensitivity of the sole of the foot in patients with Morbus Parkinson. *Neurosci Lett* 2003; 346: 173-176.
- Prensa L, Cossette M, Parente A. Dopaminergic innervation of human basal ganglia. *J Chem Neuroanat* 2000; 20 (3-4): 207-213.
- Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, et al. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; 189: 369-379.
- Prokop T, Schubert M, Berger W. Visual influence on human locomotion. Modulation to changes in optic flow. *Exp Brain Res* 1997; 114: 63-70.

- Polymeoropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the α -synuclein gene identified in familias with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-2047.

Q

- Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2: 73-91.

R

- Rascol O, Sabatini U, Fabre N, Brefel C, Loubinoux I, Celsis P, et al. The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain* 1997; 120: 103-110.
- Rascol O, Brooks DJ, Koreyn AD, DeDeyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five year study of dyskinesias in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
- Raskin SA, Borod JC, Tweedy J. Neuropsychological aspects of Parkinson's disease. *Neuropsychology Review* 1990; 3: 185-221.
- Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression, a neuropsychological analysis. *Eur Arch Clin Neurosci* 2000; 250: 186-193.
- Richard I. Parkinson's disease. How to interpret all of the new clinical research trial information. Syllabus. Course 7FC-002. Philadelphia: American Academy of Neurology Meeting; 2005.
- Rinne UK, Larsen JP, Siden A. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecont study Group. *Neurology* 1998; 51: 1309-1314.
- Rivlin-Etzion M, Marmor O, Heimer G, Raz A, Nini A, Bergman H. Basal ganglia oscillations and pathophysiology of movement disorders. *Cuo Opin Neurobiol* 2006; 16: 629-637.
- Roberts JW, Heilbrun MP. Staged bilateral ventroposterior pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: 358.
- Robinson AJ. Neuromuscular electrical stimulation for control of posture and movement. En: Robinson AJ, Snyder-Mackler L, eds. Clinical electrophysiology. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.156-210.
- Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems AM, Kwakkel G, van Wegen E. Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 1578-1585.
- Rochester L, Hetherington V, Jones D, Nieuwboer A, Willems AM, Kwakkel G, Van Wegen E. The effect of external rhythmic cues (auditory and visual) on walking during a functional task in homes of people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 999-1006.
- Rochester L, Nieuwboer A, Baker K, Hetherington V, Willems AM, Chavret F, Kwakkel G, van Wegen E, Lim I, Jones D. The attentional cost of external rhythmical

- cues and their impact on gait in Parkinson's disease: effects of cue modality and task complexity. *J Neural Transm* 2007.
- Rocchi L, Chiari L, Mancini M, Carlsn-Kuhta P, Gross A, Horak FB. Step initiation in Parkinson's disease: influence of initial stance conditions. *Neuroscience Letters* 2006; 406: 128-132.
 - Rodríguez Martín JM. Terapia analgésica por corrientes estimulantes. Técnica de estimulación nerviosa transcutánea sensitiva y motora. En: Rodríguez Martín JM, ed. *Electroterapia en Fisioterapia*. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 2004. 245-298.
 - Rogers MW. Motor control problems in Parkinson's disease. En: Lister MJ, ed. *Second step: contemporary management of motor control problems*. Proceeding of the second step. Alexandria: Foundation for Physical Therapy; 1991.
 - Romei F. Leonardo da Vinci. Artista, inventor y científico del Renacimiento. Roma: Editorial Serres; 1996.
 - Romo R, Schultz W. Neuronal activity preceding self-initiated or externally timed arm movements in area 6 of monkey cortex. *Exp Brain Res* 1987; 67 (3): 656-662.
 - Rosin R, Topka H, Dichgans J. Gait initiation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 682-690.
 - Rothwell JC, Traub MM, Marsden CD. Automatic and "voluntary responses compensating for disturbances of human thumb movements. *Brain Res* 1982; 248 (1): 33-41.
 - Rothwell JC. The Basal Ganglia. En: *Control of Human Voluntary Movement*. 2ª Edición. London. 1994: 449-500.
 - Rowland LP. *Merritt's Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins. New York, 2000.
 - Rubinstein TC, Giladi N, Hausdorff JM. The power of cueing to circumvent dopamine deficits: a review of physical therapy treatment of gait disturbances in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 (6): 1148-1160.

S

- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements a PET study. *Brain* 1997; 120: 963-976.
- Sánchez Rodríguez JL. Déficit neuropsicológico en la enfermedad de parkinson: relación con variables clínicas. *Rev Neurol* 2002; 35: 310-317.
- Sandyk R. Freezing of gait in Parkinson's disease is improved by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci* 1996; 85: 111-124.
- Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K. Amelioration of osteopenia and hipovitaminosis D by 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 64-68.
- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 391-398.

- Schaafsma JD, Giladi N, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: relationship to Parkinsonian features, falls and response to levodopa. *J Neurol Sci* 2003; 212: 47-53.
- Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990; 54: 823-827.
- Schapira AHV. Disfunción mitocondrial y enfermedad de Parkinson. En: Obeso JA, Olanow WC, Schapira AHV, Tolosa E, eds. Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica. Madrid: Adais Internacional; 1999. 107-120.
- Schenkman M. Physical therapy intervention for the ambulatory patient. En: Turnbull GI, ed. Physical therapy management of Parkinson's disease. New York: Churchill Livingstone; 1992. 137-192.
- Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, Chandler J, Pieper C. Reliability of impairment and physical performance measures for persons with Parkinson's disease. *Phys Ther* 1997; 77:19-27.
- Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Parkinson's disease: sensory and motor problems in arms and hands. *Neurology* 1987; 37: 951-956.
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease ?. *Psychol Med* 2001; 31: 65-73.
- Schubert M, Prokop T, Brocke F, Berger W. Visual kinaesthesia and locomotion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 141-150.
- Selby G. Parkinson's disease. En: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology. 2ª edición. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1975. 944-955.
- Selby G. Stereotaxic surgery. En: Koller WC, ed. Handbook of Parkinson's disease. New York: Marcel Dekker; 1987.
- Sharott A, Magill PJ, Harnack D, Kupsch A, Meissner W, Brown P. Dopamine depletion increases the power and coherence of beta-oscillations in the cerebral cortex and subthalamic nucleus of the awake rat. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 1413-1422.
- Sheridan MR, Flowers KA. Movement variability and bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1990; 113 (Pt 4): 1149-1161.
- Sheti KD. Differential Diagnosis of Parkinsonism. En: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease. 3ª Edición. New York: Marcel Dekker, Inc.;2003. 43-69.
- Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol* 2002; 51: 604-612.
- Shumway-Cook A, Woollacott M. Motor control; theory and practical applications. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995.
- Sidaway B, Anderson J, Danielson G, Martin L, Smith G. Effects of long-term gait training using visual cues in an individual with Parkinson disease. *Physical therapy* 2006; 86 (2): 186-194.

- Sistema Nacional de Salud. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2004; 28 (3): 57-69.
- Skulachev VP. Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms. *Mol Aspects Med* 1999; 20: 139-184.
- Smidt N, de Vet HC, Bouter LM, Dekker J. Effectiveness of exercise therapy: a best-evidence summary of systematic reviews. *Aust J Physiother* 2005; 51 (2): 71-85.
- Snell RS. Neuroanatomía clínica. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 1999.
- Stack E, Ashburn E. Fall events described by people with parkinson's disease: implication for clinical interviewing and the research agenda. *Physiother Res Int* 1999; 4: 190-200.
- Stack EL, Jupp K, Ashburn A. Developing methods to evaluate how people with Parkinson's Disease turn 180 degrees: an activity frequently associated with falls. *Disabil Rehabil* 2004; 26 (8): 478-484.
- Stack EL, Ashburn AM, Jupp KE. Strategies used by people with Parkinson's disease who report difficulty turning. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12 (2): 87-92.
- Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus síndromes. En: Cedarbaum JM, Gancher SR, Saunder CO, eds. Parkinson's disease. *Neurologic Clinics* 1992; 2: 341-359.
- Stern GM, Lander CM, Lees AJ. Akinetic freezing and trick movements in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1980; 16 (suppl): 137-141.
- Stern Y. Patients with Parkinson's disease can employ a predictive strategy. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1986; 49: 107-108.
- Stillman B, McMeeken J. Use of a video time display in determining general gait measures. *Aust J Physiother* 1996; 42 (3): 213-217.
- Stolze H, Klebe S, Poepping M, et al. Effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian gait. *Neurology* 2001; 57: 144-146.
- Stolze H, Klebe s, Baecker C, et al. Prevalence of gait disorders in hospitalized neurological patients. *Mov Disord* 2005; 20: 89-94.
- Suteerawattananon M, Morris GS, Etnyre BR, Jankovic J, Protas EJ. Effect of visual and auditory cues on gait in individuals with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004; 219: 63-69.

T

- Tan DX, Manchester LC, Reiter RJ, Plummer BF, Hardies LJ, Weintraub ST, Vijayalaxmi, Shepherd AM. A novel melatonin metabolite, cyclic 3-hydroxymelatonin: a biomarker of in vivo hydroxyl radical generation. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253: 614-620.
- Tanner CM, Aston DA. Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 427-430.
- Tapias V. Mecanismos celulares y moleculares de neuroprotección de kinurenaminas sintéticas frente al daño mitocondrial inducido por el sistema NOS/NO. Tesis Doctoral. Granada, 2006.

- Tatton WG, Lee RG. Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients. *Brain Res* 1975; 100: 671-676.
- Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, Tatton N. Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation. *Ann Neurol* 2003; 53: S 61-70.
- Teive HA. Charcot's contribution to Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56: 141-5.
- Thaler DE, Rolls ET, Passingham RE. Neuronal activity of the supplementary motor area (SMA) during internally and externally triggered wrist movements. *Neurosci Lett* 1988; 93 (2-3): 264-269.
- Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's Disease patients. *Mov Disord* 1996; 11: 193-200.
- Thaut MH, McIntosh GC. Music therapy in mobility training with the elderly: a review of current research. *Care Manag J* 1999; 1: 71-74
- Thaut MH, McIntosh KW, McIntosh GC, Hoemberg V. Auditory rhythmicity enhances movement and speech motor control in patients with Parkinson's disease. *Funct Neurol* 2001; 16: 163-172.
- Toth C, Rajput M, Rajput AH. Abnormalities of asymmetry of clinical signs in Parkinsonism. *Mov Disord* 2004; 19 (2): 151-157.
- Traub MM, Rothwell JC, Marsden CD. Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia. *Brain* 1980; 103 (2): 393-412.
- Tretter L, Sipos I, Adam-Vizi I. Initiation of neuronal damage by complex I deficiency and oxidative stress in Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2004; 29: 569-577.

U

- Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006; 52: 155-168.
- Ueno E, Yanagisawa N, Takami M. Gait disorders in Parkinsonism. A study with floor reaction forces and EMG. *Adv Neurol* 1993; 60: 414-418.
- Urquhart DM, Morris ME, Ianssek R. Gait consistency over a 7 days interval in people with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 696-701.

V

- Valente EM, Brancati F, Ferraris A, et al. Park 6- linked parkinsonism occurs in several european families. *Ann neurol* 2002; 51: 14-18.
- Valdeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa E, Ventura PJ, Nobbe FA, Martí MJ. Effects of a startling acoustic stimulus on reaction time in different parkinsonian syndromes. *Neurology* 1998; 51: 1315-1320.

- van der Linden D, Frees M, Meijman TF. Mental fatigue and the control of cognitive processes: effects on perseveration and planning. *Acta Psychol* 2003; 113: 45-65.
- van Wegen EE, van Emmerik RE, Wagenaar RC, Ellis T. Stability boundaries and lateral postural control in Parkinson's disease. *Motor Control* 2001; 5: 254-269.
- van Wegen E, de Goede C, Lim I, Rietberg M, Nieuwboer A, Willems A, Jones D, Rochester L, Hetherington V, Berendse H, Zijlmans J, Wolters E, Kwakkel G. The effects of rhythmic somatosensory cueing on gait in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006; 248: 210-214.
- van Wegen E, Lim I, de Goede C, Nieuwboer A, Willems A, Jones D, Rochester L, Hetherington V, Berendse H, Zijlmans J, Wolters E, Kwakkel G. The effects of visual rhythms and optic flow on stride patterns of patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and related Disorders* 2006; 12: 21-27.
- Vaugoyeau M, Viallet F, Mesure S, Massion J. Coordination of axial rotation and step execution : deficits in Parkinson's disease. *Gait posture* 2003; 18: 150-157.
- Viliani T, Pasquetti P, Magnolfi S, Lunardelli ML, Giorgi C, Serra P, et al. Effects of physical training on straightening-up processes in patients with Parkinson's disease. *Disabil Rehabil* 1999; 21 (2): 68-73.

W

- Wade DT, Gage H, Owen C, Trend P, Grossmith C, Kaye J. Multidisciplinary rehabilitation for people with parkinson's disease: a randomized controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 158-162.
- Wagenaar RC, Van Emmerik RE. Dynamics of pathological gait. *Hum Mov Sci* 1994; 13: 441-471.
- Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108: 1-16.
- Watersn JA, Hawken MB, Tanyeri S, Jäntti P, Kennard C. Influence of sensory manipulation on postural control in Parkinson's disease. *L Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1276-1281.
- Watts RL, Soller WC. Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. USA: Mc Graw-Hill; 1997.
- Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, Lozano AM, Moro E, Hodaie M, et al. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2006; 96: 3248-3256.
- Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at post-mortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 184-189.
- Wenning GK, Ebersbach G, Verny M, et al. Progression of falls in post-mortem-confined parkinsonian disorders. *Mov Disord* 1999; 14: 947-950.

- Wertman E, Speedie L, Shemesh Z, Gilon D, Raphael M, Stessman J. Cognitive disturbances in Parkinsonian patients with depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1993; 6: 31-37.
- Wessel K, Zeffiro T, Toro C, Hallett M. Self-paced versus metronome-paced finger movements. A positron emission tomography study. *J Neuroimaging* 1997; 7 (3): 145-151.
- Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, Jones D, Kwakkel G, Van Wegen E. The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients with Parkinson's disease, the differential effects for freezers and non-freezers, an explorative study. *Disabil Rehabil* 2006; 28 (11): 721-728.
- Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, Kwakkel G, Van Wegen E, Jones D. Turning in Parkinson's disease patient and controls: The effect of auditory cues. *Mov Disord* 2007; 22 (13): 1871-1878.
- Winter DA, Patla AE, Frank JS, Walt SE. Biomechanical walking pattern changes in the fit and healthy elderly. *Phys Ther* 1990; 70: 340-347.

Y

- Yanagisawa E, Ueno M, Takami M. Frozen gait of Parkinson's disease-a study with floor reaction forces and EMG. En: Shimamura M, Grillner S, Edgerton, eds. *Neuro biological basis of human locomotion*. Tokyo: Japan Scientific Societies press; 1991. 291-304.
- Yocochi F. Effect of deep brain stimulation on FOG. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006; 12: S67-S69.
- Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon E, Hausdorff J. Dual tasking, gait rhythmicity and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding?. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1248-1256.
- Yokoyama T, Sugiyama K, Nishizawa S, Yokota N, Ohta S, Uemura K. Subthalamic nucleus stimulation for gait disturbance in Parkinson's disease. *Neurosurgery* 1999; 45: 41-47.
- Young AB, Penny JB. Biochemical and functional organization of the basal ganglia. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and Movement disorders*. Baltimore: Editorial Willians-Wilkins; 1993. 1-11.
- Yung KKL, Bolam JP, Smith AD, Hersch SM, Ciliax BJ, Levey AI. Immunocytochemical localization of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the rat: light and electron microscopy. *Neurosci* 1995; 65, 709-730.

Z

- Zhang L, Siddiqui A, Counihan T, Kurlan R. A novel treatment for transient freezing in parkinson's disease: application of a laser pointer (abstract). *Neurology* 1999; 52: A222.
- Zia S, Cody F, O'Boyle D. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 218-228.

- Zia S, Cody F, O'Boyle D. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Clin Anat* 2002; 15: 23-31.
- Zijlstra W, Rutgers AWF, Van Weerden TW. Voluntary and involuntary adaptation of gait in Parkinson's disease. *Gait Posture* 1998; 7: 53-63.
- Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, Mayeux R, Price DL. The pedunclopontine nucleus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 26: 41-46.