

Desarrollo de un protocolo de realidad virtual con el objetivo de la reeducación funcional del movimiento de alcance en pacientes con Parkinson

Yoanna Corral Bergantiños

Tesis doctoral 2020

Directores: Juan Casto Rivadulla Fernández y Pablo Arias Rodríguez

Programa de doctorado en Neurociencias



Los abajo firmantes, profesores de la Universidad de A Coruña, y pertenecientes al Laboratorio de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom), certifican que el trabajo titulado “Desarrollo de un protocolo de realidad virtual con el objetivo de la reeducación funcional del movimiento de alcance en pacientes con Parkinson”, ha sido realizado por la graduada en Terapia Ocupacional Doña Yoanna Corral Bergantiños bajo nuestra dirección.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctora en Neurociencias.

A Coruña, de de

Juan Casto Rivadulla Fernández
Profesor Titular
Departamento de Fisioterapia, Medicina y
Ciencias Biomédicas
Universidade de A Coruña

Pablo Arias Rodríguez
Profesor Contratado Interino de Sustitución
Departamento Educación Física y Deportiva
Universidade de A Coruña

La autora de la tesis recibió una beca del FPU-MECD España con referencia AP2010-2775.

La candidata a doctorado ha participado en las siguientes publicaciones científicas y comunicaciones en congresos:

A) Publicaciones científicas

1. Arias, P; Corral-Bergantiños, Y; Robles García, V; Madrid, A; Oliviero, A; Cudeiro, J; Bilateral tDCS on primary motor cortex: effects on fast arm reaching tasks. Plos One. 2016.
2. Robles-García, V; Corral-Bergantiños, Y; Espinosa, N; García-Sancho, C; Sanmartín, G; Flores, J; Cudeiro, J; Arias, P. Effects of movement imitation training in Parkinson's disease: Virtual Reality Pilot Study. Parkinsonism & Related Disorders. 2016. 26:17-23.
3. Arias, P; Robles-García, V; Corral-Bergantiños, Y; Madrid, A; Espinosa, N; Valls-Solé, J; Grieve K. L; Oliviero, A; Cudeiro, J. Central fatigue induced by short-lasting finger tapping and isometric tasks: A study of silent periods evoked at spinal and supraspinal levels. Neuroscience. 2015, 305: 316-27.
4. Arias, P; Madinabeitia-Mancebo, E; Santiago, M; Corral-Bergantiños, Y; Robles-García, V. Effects of early or late-evening fatiguing physical activity on sleep quality in non-professional sportsmen. J Sports Med and Phys Fitness. 2015, 56(5):597-605.
5. Robles-García, V; Corral-Bergantiños, Y; Espinosa, N; Jácome M.A; García-Sancho, C; Cudeiro, J; Arias, P. Spatiotemporal Gait Patterns During Overt and Covert Evaluation in Patients with Parkinson's Disease and Healthy Subjects: Is There a Hawthorne Effect? J Appl Biomech. 2015, 31(3).
6. Arias, P; Robles-García, V; Corral-Bergantiños, Y; Espinosa, N; Mordillo, L; Grieve K.L; Oliviero, A; Cudeiro, J. Balancing the excitability of M1 circuitry during movement observation without overt replication. Front Behav Neurosci. 2014, 8:316.
7. Arias, P; Robles-García, V; Espinosa, N; Corral-Bergantiños, Y; Mordillo-Mateos, L; Grieve K. L; Oliviero, A; Cudeiro, J. The effects of expectancy on corticospinal excitability: passively preparing to observe a movement. J Neurophysiol 2014 Apr; 111(7):1479-86.

8. Arias, P; Robles-García, V; Espinosa, N; Corral-Bergantiños, Y; Cudeiro, J. Validity of the finger tapping test in Parkinson's disease, elderly and young healthy subjects: Is there a role for central fatigue? *Clin Neurophysiol* 2012; 123(10): 2034-41.

B) Comunicaciones en Congresos

1. Corral-Bergantiños Y., Robles-García V., Madrid, A., Arias P., Cudeiro J. "Improving reaching movements in Parkinson disease by means of a virtual reality training". 16^º Congress Spanish Society for Neuroscience (SENC), Granada-Spain, 25-27 September 2015.
2. Corral-Bergantiños Y., Arias P., Madrid- Lopez A., Robles-García V., Espinosa N., Cudeiro J. "Effect of tDCS on performance of a motor task functional movement, the reaching movement in humans." X Workshop for young researchers in neuroscience, Santiago de Compostela, July 2014.
3. Arias P., Robles-García V., Corral-Bergantiños Y., Espinosa N., Mordillo-Mateos L., Grieve KL., Oliviero A., Cudeiro J. Movement preparation from a passive perspective: human motor system preparation to observe a movement. 15^º Congress Spanish Society for Neuroscience (SENC), Oviedo-Asturias-Spain, 25-27 September 2013.
4. Robles-García V., Arias P., Corral-Bergantiños Y., Espinosa N., Garcia-Sancho C., Sanmartin G., Flores J., Cudeiro J. Short and long-term effects in corticomotor responses after a virtual reality therapy in Parkinson disease: a double-blind randomized controlled pilot study. 15^º Congress Spanish Society for Neuroscience (SENC), Oviedo-Asturias-Spain, 25-27 September 2013.
5. Corral-Bergantiños Y., Robles-García V., Arias P., Espinosa N., Cudeiro J. Validity of the finger tapping test in Parkinson's disease, elderly and young healthy subjects: is there a role for central fatigue? Federation of European Physiological Societies Congress in Santiago de Compostela, España, 8- 11 September 2012.

Agradecimientos

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento a los directores de la tesis. Al Dr. Juan Casto Rivadulla, por el apoyo y permitirme el desarrollo de este proyecto. Igualmente, deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Pablo Arias por su apoyo, dedicación y por guiarme a lo largo de todo este proceso. De la misma forma, quiero agradecer al director del grupo de investigación (NEUROcom), Javier Cudeiro, por permitirme aprender y trabajar en un grupo como este.

Gracias al Dr. Julián Flores y, en especial, a Gabriel Sanmartín por el trabajo mano a mano para el desarrollo del sistema de Realidad Virtual empleado en este trabajo. Al Dr. García Sancho por permitirnos informar a los pacientes de la posibilidad de participar en nuestros estudios.

Me gustaría agradecer también a mis compañeros del grupo de investigación que me ayudaron en la realización de este trabajo, en especial a la Dra. Verónica Robles y al Dr. Antonio Madrid. Agradecer también al Dr. Nelson Espinosa, por el desarrollo de programas informáticos que me facilitaron el trabajo. Quisiera extender este agradecimiento al resto de integrantes del grupo, empezando por Jordi, gracias por ser más que un compañero y convertirte en un amigo, por tu ayuda, tus consejos y apoyo siempre que lo he necesitado; gracias también a Xurxo, Miguel, Tania y Sandra.

Esta tesis no hubiese sido posible sin la disposición y prestación de su tiempo de todos los voluntarios que se ofrecieron a participar en los experimentos: estudiantes, personal de la universidad, amigos, gracias. Quisiera agradecer de manera especial a las personas con Enfermedad de Parkinson su participaron en este trabajo, gracias por vuestro tiempo, por enseñarme a crecer profesionalmente y, sobre todo, personalmente.

Agradecer a mis amigos, que siempre me han animado y ayudado en la realización de este proyecto, algunos de ellos participando en experimentos. En especial, gracias Alba y Jess, por vuestra forma de estar siempre.

Gracias a mi familia, mis padres y hermano, por vuestro apoyo y el respaldo en todas mis decisiones. Gracias Richy por aportarme siempre ese punto de positividad que es tan esencial en la vida, gracias por tu apoyo incondicional. A mi pequeño Artai, gracias por todo lo aprendido a tu lado, aun con tu corta edad, me has enseñado y me sigues enseñando tanto...

A todos, gracias.

Resumen

Los estudios y terapias basados en la creación de un entorno de realidad virtual son cada vez de uso más frecuente en diversas áreas de neuro-rehabilitación, y ello es debido a que la realidad virtual permite el diseño de actividades y movimientos funcionales específicos para su entrenamiento.

En el presente trabajo se diseñó un sistema de evaluación y entrenamiento del movimiento de alcance en un entorno de realidad virtual de bajo coste, para la intervención en distintas poblaciones. Como estudio central de la tesis se evaluó su utilidad en el entrenamiento de esta actividad funcional en enfermos de Parkinson. Se planteó el estudio piloto atendiendo a la hipótesis de que la observación de una acción podría inducir mejoras en la realización de la misma acción por parte de los pacientes, y así plantearse como una posible estrategia terapéutica que facilite un re-aprendizaje motor, con la consiguiente mejora en la función motora de la enfermedad. Para lograr estos objetivos se realizaron una serie de estudios en los que se evaluaban variables cinemáticas y neurofisiológicas, mediante el uso de acelerometría, electromiografía y estimulación magnética transcraneal.

Los resultados de la terapia basada en la observación durante la ejecución en realidad virtual mostraron cambios modestos en la ejecución motora de los pacientes.

Estos hallazgos indican que el uso de la realidad virtual combinada con la observación de un movimiento durante su ejecución podría mejorar el movimiento de alcance en la enfermedad de Parkinson, pero sería necesaria la realización de más estudios en los que se optimice el protocolo de entrenamiento.

Resumo

Os estudos e terapias baseadas na creación dun ambiente de realidade virtual son cada vez de uso máis frecuente en varias áreas de neuro-rehabilitación, isto débese a que a realidade virtual permite o deseño de actividades específicas e movementos funcionais específicos para o seu adestramento.

Neste traballo deseñouse un sistema de avaliación e adestramento do movemento de alcance nun entorno de realidade virtual de baixo custe para a intervención en diferentes poboacións. Como estudo central da tese, avaliouse a súa utilidade no adestramento desta actividade funcional en enfermos de Parkinson. Desenvolouse un estudo piloto considerando a hipótese de que a observación dunha acción podería inducir melloras na execución da mesma acción por parte dos pacientes, e así poder plantearse como unha potencial estratexia terapéutica para facilitar a reaprendizaxe motora, mellorando a función motora da enfermidade. Para acadar estes obxectivos realizáronse unha serie de estudos nos que se avaliaban variables cinemáticas e neurofisiolóxicas, mediante o emprego da acelerometría, eletromiografía e estimulación magnética transcraniana.

Os resultados da terapia baseada na observación durante a execución en realidade virtual mostraron cambios modestos na execución motora dos pacientes.

Estes resultados indican que o uso de realidade virtual combinado coa observación dun movemento durante a súa execución pode mellorar o movemento de alcance na enfermidade de Parkinson, pero sería necesaria a realización de máis estudos nos que se optimice o protocolo de adestramento.

Abstract

Studies and therapies based on the creation of a virtual reality environment are increasingly used in various areas of neuro-rehabilitation. Perhaps, the reason for this is virtual reality allows the design of specific functional activities and movements for their training.

In the present work, we designed a low-cost virtual reality system for the evaluation and training of arm reaching movements in different clinical populations. As a central study of the thesis, we evaluated the effect of training the reaching movement in Parkinson's disease patients. A pilot study was conceived on the hypothesis that the observation of an action would facilitate the performance of the same action in the patients, which would suggest a possible therapeutic strategy that facilitates motor re-learning and improves motor function in the disease. To achieve these objectives, a series of studies were carried out, in which kinematic and neurophysiological variables were evaluated with accelerometry, electromyography or transcranial magnetic stimulation.

The results of the therapy based on movement observation during the execution in virtual reality showed mild changes in patient's motor execution.

These findings indicate that the use of virtual reality combined with the observation of a movement during its execution might improve reaching movements in Parkinson's disease, but further research should optimize the intervention protocol.

Prefacio

Esta tesis describe un proyecto de investigación cuantitativa que estudió la potencial aplicación terapéutica de la realidad virtual en pacientes con enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo que puede cursar con síntomas motores y no motores, y la evolución de la misma puede ser muy diferente entre los pacientes. En las últimas décadas se han realizado importantes avances en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y su tratamiento. El principal tratamiento de la enfermedad es farmacológico, pero con el tiempo y progresión de la enfermedad los beneficios de los medicamentos pueden disminuir o volverse menos constantes, lo que requiere de intervenciones específicas que complementen el tratamiento farmacológico tradicional. Neuropsicólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, entre otros profesionales, trabajan dentro de un enfoque multidisciplinar con el objetivo de reducir el impacto de la enfermedad y mejorar la autonomía y la calidad de vida de los pacientes.

En este sentido, en los últimos años han emergido evidencias de las bases neuronales responsables del aprendizaje a través de la observación, así como del desarrollo de tecnologías en el campo de la neuro-rehabilitación que han sentado las bases de esta tesis. La hipótesis general del presente estudio piloto es que un sistema de realidad virtual puede ser una herramienta de neuro-rehabilitación eficaz tanto para la evaluación como para el tratamiento de determinadas alteraciones motoras de los pacientes con enfermedad de Parkinson. El movimiento de alcance está alterado en este

PREFACIO

tipo de pacientes, por ello hemos intervenido en este movimiento para evaluar los efectos de un protocolo de intervención basado en la observación motora en un sistema de realidad virtual. Los objetivos específicos para progresivamente poder llegar a examinar esta hipótesis fueron: *i.)* evaluar en personas jóvenes sanas la validez de un protocolo de evaluación del movimiento de alcance como modelo esencial de la ejecución posteriormente testada; *ii.)* analizar la validez de un sistema de realidad virtual del movimiento de alcance, diseñado para evaluar las alteraciones motoras en la enfermedad de Parkinson; *iii.)* determinar el efecto de una terapia basada en la interacción observación/ejecución de un movimiento de alcance realizado en un entorno de realidad virtual por parte de pacientes con enfermedad de Parkinson.

El sistema de realidad virtual empleado en este proyecto fue diseñado específicamente para la evaluación y tratamiento de alteraciones motoras en la enfermedad de Parkinson. El desarrollo del sistema se llevó a cabo en colaboración entre el Grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) de la Universidad de A Coruña y el “Instituto de Investigaciones Tecnológicas” de la Universidad de Santiago de Compostela.

Cronológicamente, nuestros resultados mostraron que el test diseñado en nuestro laboratorio para evaluar el movimiento de alcance es válido y fiable. Posteriormente, se diseñó un sistema de realidad virtual en base al mismo movimiento de alcance, y se comprobó también su validez y fiabilidad, que fue limitada. Finalmente, observamos que una terapia de realidad virtual basada en el entrenamiento de los pacientes condicionando sus movimientos mediante la observación de un movimiento no alterado realizado por un avatar virtual modifica ciertos parámetros del movimiento de las personas con enfermedad de Parkinson, si bien sus efectos son limitados. Concluimos que los resultados obtenidos en el conjunto de variables indica una limitada efectividad de protocolo de entrenamiento en el sistema de realidad virtual para mejorar los movimientos de alcance en las personas con enfermedad de Parkinson. Es posible que estos resultados pudiesen ser diferentes de utilizar otros sistemas de realidad virtual, o de modificar las características del entrenamiento propuesto.

El presente documento está organizado de la siguiente manera: introducción general (capítulo 1), en el que se fundamentan nuestros estudios en base a las características de la enfermedad de Parkinson, del movimiento de alcance, de las

terapias de observación de movimientos durante la acción, y las principales aplicaciones de la realidad virtual en neuro-rehabilitación. En el siguiente capítulo se presentan los objetivos e hipótesis del trabajo (capítulo 2). En el capítulo 3 se presenta la metodología de los estudios tres estudios. Los resultados obtenidos se presentan en el capítulo 4 y, finalmente estos son interpretados y discutidos en el capítulo 5, mostrando también las principales limitaciones de los estudios y los beneficios potenciales de la investigación. Las conclusiones se enumeran en el capítulo 6. Se presenta información complementaria al inicio del documento, en el que se pueden encontrar el glosario de abreviaturas y acrónimos en la página XXV, una lista de figuras en la página XXVII y una lista de tablas en la página XXXII.

Índice general

Índice de abreviaturas y acrónimos	xxv
Índice de figuras	xxvii
Índice de tablas	xxxii

1. INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS	1
1.1 LA ENFERMEDAD DE PARKINSON	1
1.1.1 Etiología y patogénesis de la Enfermedad de Parkinson.....	2
1.1.1.1 Etiología de la Enfermedad de Parkinson	2
1.1.1.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson.....	3
1.1.2 Afectación de los ganglios basales en la Enfermedad de Parkinson	4
1.1.3 Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Parkinson.....	7
1.1.3.1 Síntomas motores de la EP	8
1.1.3.2 Síntomas cardinales de la EP.....	8
1.1.3.3 Otros síntomas motores y síntomas no motores de la EP.....	10
1.1.4 Diagnóstico en la Enfermedad de Parkinson.....	11
1.1.5 Abordaje terapéutico de la Enfermedad de Parkinson	12
1.1.5.1 Terapia farmacológica.....	12
1.1.5.2 Terapia quirúrgica	15
1.1.5.3 Terapias de apoyo.....	16
1.2 PERFIL NEUROFISIOLÓGICO DE LOS ENFERMOS DE PARKINSON EVALUADO MEDIANTE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCREANEAL	18
1.2.1 Aplicaciones de la estimulación magnética transcraneal.....	19
1.2.1.1 Caracterización de la integridad funcionalidad de circuitos corticales motores mediante EMT	20
1.2.2 Estimulación magnética transcraneal en pacientes con Enfermedad de Parkinson	22
1.3 MOVIMIENTO DE ALCANCE.....	25
1.3.1 Descripción del movimiento de alcance.....	25
1.3.1.1 Movimiento de alcance como un movimiento balístico.....	26
1.3.2 Control cortical del movimiento de alcance.....	28

1.3.2.1	Principales estructuras implicadas en el control cortical del movimiento de alcance.....	29
1.3.2.2	Áreas V6 y V6A en el movimiento de alcance.....	30
1.3.3	Envejecimiento y movimiento de alcance	31
1.3.4	Enfermedad de Parkinson y movimiento de alcance	31
1.3.5	El tiempo de reacción en el movimiento de alcance.....	33
1.3.5.1	Medición del tiempo de reacción	34
1.3.5.2	Factores que afectan al tiempo de reacción	35
1.3.5.3	El tiempo de reacción y la duración del movimiento de alcance en personas con Enfermedad de Parkinson.....	37
1.4	OBSERVACIÓN DE MOVIMIENTOS DURANTE LA PROPIA EJECUCIÓN DE UNA ACCIÓN	39
1.4.1	El sistema de neuronas espejo	39
1.4.1.1	Función del sistema de neuronas espejo en humanos	41
1.4.2	Efecto de la observación de una acción en el comportamiento motor.....	42
1.4.3	Efectos de la observación de una acción en el tiempo de reacción	43
1.4.4	Intervenciones rehabilitadoras basadas en la observación de una acción.....	44
1.4.4.1	Ejemplos de intervenciones rehabilitadoras basadas en la observación de una acción.....	45
1.5	LA REALIDAD VIRTUAL EN LA REHABILITACIÓN	50
1.5.1	Concepto de realidad virtual.....	50
1.5.1.1	Clasificación general y material de los sistemas de realidad virtual.....	52
1.5.2	Realidad virtual como forma de terapia	56
1.5.2.1	El uso de la realidad virtual en la rehabilitación del sistema motor	57
1.5.2.2	El uso de la realidad virtual como terapia del movimiento de alcance	58
2.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	61
2.1	ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA FIABILIDAD EN LAS RESPUESTAS CINEMÁTICAS Y DE RECLUTAMIENTO MIOELÉCTRICO DURANTE LOS MOVIMIENTOS DE ALCANCE	61
2.2	ESTUDIO II: DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN UN ENTORNO DE REALIDAD VIRTUAL	61
2.3	ESTUDIO III: ENTRENAMIENTO DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN REALIDAD VIRTUAL PARA LA REEDUCACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	62
3.	SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	63
3.1	ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA FIABILIDAD EN LAS RESPUESTAS CINEMÁTICAS Y DE RECLUTAMIENTO MIELÉCTRICO DURANTE LOS MOVIMIENTOS DE ALCANCE.....	63
3.1.1	Descripción de la muestra	64
3.1.1.1	Procedencia.....	64
3.1.2	Instalaciones utilizadas	64
3.1.3	Material utilizado	65
3.1.3.1	Material para la evaluación del movimiento de alcance	65
3.1.4	Descripción de la tarea de movimiento de alcance.....	68
3.1.5	Protocolo.....	69
3.1.6	Procesamiento de las variables del estudio.....	71
3.1.6.1	Variables del movimiento de alcance	71
3.1.7	Análisis estadístico	71

3.2 ESTUDIO II: DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN UN ENTORNO DE REALIDAD VIRTUAL	73
3.2.1 Descripción de la muestra	73
3.2.1.1 Sujetos sanos jóvenes	73
3.2.1.2 Sujetos sanos mayores.....	73
3.2.1.3 Pacientes con EP	74
3.2.2 Evaluación de la muestra.....	75
3.2.2.1 Evaluación cognitiva:	75
3.2.2.2 Evaluación neurológica:	75
3.2.2.3 Evaluación de dominancia:	76
3.2.3 Instalaciones utilizadas	76
3.2.4 Material utilizado.....	76
3.2.4.1 Material para la evaluación de la cinemática del movimiento de alcance en un entorno real.....	76
3.2.4.2 Sistema de Realidad Virtual para la evaluación (y entrenamiento) del movimiento de alcance	77
3.2.5 Protocolo	82
3.2.5.1 Movimiento de alcance en el entorno real.....	82
3.2.5.2 Movimiento de alcance en el entorno virtual	82
3.2.5.3 Diseño del estudio	83
3.2.6 Procesamiento de las variables del estudio	84
3.2.6.1 Variables del movimiento de alcance	84
3.2.7 Análisis estadístico.....	84
3.3 ESTUDIO III: ENTRENAMIENTO DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN REALIDAD VIRTUAL PARA LA REEDUCACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	86
3.3.1 Descripción de la muestra	86
3.3.1.1 Pacientes con EP	86
3.3.1.2 Evaluación de la muestra	87
3.3.2 Instalaciones utilizadas	87
3.3.3 Material utilizado.....	88
3.3.3.1 Material durante la evaluación de la excitabilidad cortical	88
3.3.3.2 Movimiento de alcance en entorno real	88
3.3.3.3 Movimiento de alcance en entorno virtual: sistema de realidad virtual, arquitectura del software.....	88
3.3.4 Protocolo	89
3.3.4.1 Grupo experimental.....	91
3.3.4.2 Grupo control.....	93
3.3.4.3 Estructura de cada sesión de entrenamiento	93
3.3.4.4 Evaluaciones del entrenamiento	95
3.3.5 Procesamiento de las variables del estudio	99
3.3.5.1 Variables del movimiento de alcance	99
3.3.5.2 Variables de la excitabilidad cortical.....	100
3.3.6 Análisis estadístico.....	100
3.3.6.1 Evaluación de las diferencias entre GE y GC antes de comenzar el entrenamiento	100
3.3.6.2 Efecto del entrenamiento	101

4. RESULTADOS	103
4.1 RESULTADOS ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA FIABILIDAD EN LAS RESPUESTAS CINEMÁTICAS Y DE RECLUTAMIENTO MIOELÉCTRICO DURANTE LOS MOVIMIENTOS DE ALCANCE	103
4.1.1 Análisis de la validez de la prueba	103
4.1.1.1 Duración del movimiento.....	103
4.1.1.2 Tiempo de reacción pre-movimiento.....	104
4.1.2 Análisis de la fiabilidad de la prueba	105
4.1.2.1 Duración del movimiento.....	105
4.1.2.2 Tiempo de reacción pre-movimiento.....	106
4.2 RESULTADOS ESTUDIO II: DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN UN ENTORNO DE REALIDAD VIRTUAL	107
4.2.1 Análisis de la validez de la prueba	107
4.2.1.1 Duración del movimiento.....	107
4.2.1.2 Tiempo de reacción pre-movimiento.....	110
4.2.2 Análisis de la fiabilidad de la prueba	113
4.3 RESULTADOS ESTUDIO III: ENTRENAMIENTO DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN REALIDAD VIRTUAL PARA LA REEDUCACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON	115
4.3.1 Movimiento alcance	115
4.3.1.1 Evaluación inicial de las variables movimiento de alcance	115
4.3.1.2 Movimiento de alcance después del entrenamiento	116
4.3.2 Excitabilidad cortical	119
4.3.2.1 Evaluación inicial de las variables de la excitabilidad cortical.....	119
4.3.2.2 Excitabilidad cortical después del entrenamiento	120
5. DISCUSIÓN	127
5.1 DISEÑO DEL PROTOCOLO UTILIZADO	129
5.1.1 Diseño del protocolo experimental en base a los estudios de validación anteriores	130
5.1.2 Control de la tasa de práctica	131
5.1.3 Evaluaciones, entrenamiento y efecto de la medicación	132
5.2 PRINCIPALES CAMBIOS OBSERVADOS TRAS LA INTERVENCIÓN	133
5.2.1 La práctica reduce el tiempo de reacción pre-movimiento.....	133
5.2.2 Efecto de los entrenamientos en la excitabilidad cortical.....	136
5.3 ENTRENAMIENTO DE REALIDAD VIRTUAL BASADO EN LA OBSERVACIÓN DE UNA ACCIÓN	139
5.3.1 Terapias de observación de una acción.....	139
5.3.2 Terapias de observación de una acción y realidad virtual.....	141
5.3.3 Movimientos repetitivos rítmicos y acciones orientadas a objetivos	143
5.4 EFECTO PLACEBO	145
5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	146
5.5.1 Tamaño de la muestra	146
5.5.2 Duración de la terapia.....	147
5.5.3 Diferentes fenotipos de la Enfermedad de Parkinson.....	147
5.5.4 Evaluación durante la fase OFF de la medicación.....	148
5.5.5 Sistema de realidad virtual	148
5.6 CONSIDERACIONES FUTURAS	149
5.7 BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN.....	150

6. CONCLUSIONES	153
6.1 ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA FIABILIDAD EN LAS RESPUESTAS CINEMÁTICAS Y DE RECLUTAMIENTO MIOELÉCTRICO DURANTE LOS MOVIMIENTOS DE ALCANCE	153
6.2 ESTUDIO II: DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN UN ENTORNO DE REALIDAD VIRTUAL	154
6.3 ESTUDIO III: ENTRENAMIENTO DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN REALIDAD VIRTUAL PARA LA REEDUCACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	154
7. APÉNDICE 1	157
8. REFERENCIAS.....	161

Glosario de abreviaturas y acrónimos

3D	<i>Tres Dimensiones</i>
ACV	<i>Accidente Cerebro-Vascular</i>
AMS	<i>Área Motora Suplementarea</i>
AVD's	<i>Actividades de la Vida Diaria</i>
CAVE	<i>Cave Automatic Virtual Environment</i>
CCI	<i>Coefficiente de Correlación Intra-clase</i>
CHUAC	<i>Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña</i>
CV	<i>Coefficiente de Variación</i>
DA	<i>Dopamina</i>
DE	<i>Desviación Estándar</i>
DM	<i>Duración del Movimiento</i>
ECP	<i>Estimulación Cerebral Profunda</i>
EET	<i>Estimulación Eléctrica Transcraneal</i>
EHI	<i>Edinburgh Handedness Inventory</i>
EMG	<i>Electromiografía</i>
EMT	<i>Estimulación Magnética Transcraneal</i>
EP	<i>Enfermedad de Parkinson</i>
EtCD	<i>Estimulación transcraneal por Corriente Directa</i>
GABA	<i>Acido γ-aminobutírico</i>
GB	<i>Ganglios Basales</i>
GC	<i>Grupo Control</i>
GE	<i>Grupo Experimental</i>

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

GPe	<i>Globo Pálido externo</i>
GPI	<i>Globo Pálido interno</i>
HMD	<i>Head Mounted Display</i>
LPI	<i>Lóbulo Parietal inferior</i>
M1	<i>Corteza Motora Primaria</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NST	<i>Núcleo Subtalámico</i>
PME	<i>Potencial Motor Evocado</i>
PMv	<i>Área Premotora ventral</i>
PS_PM	<i>Periodo de Silencio Pre-movimiento</i>
PSC	<i>Periodo Silencio Cortical</i>
PSI	<i>Periodo Silencio Ipsilateral</i>
RV	<i>Realidad Virtual</i>
S1	<i>Área Somatosensorial primaria</i>
SNC	<i>Sistema Nervioso Central</i>
SNE	<i>Sistema de Neuronas Espejo</i>
SNpc	<i>Substancia Negra pars compacta</i>
SNpr	<i>Substancia Negra pars reticulada</i>
STS	<i>Surco Temporal Superior</i>
TR	<i>Tiempo de Reacción</i>
TR_PM	<i>Tiempo de Reacción Pre-movimiento</i>
UM	<i>Umbral Motor</i>
UMA	<i>Umbral Motor en Activación</i>
UMR	<i>Umbral Motor en Reposo</i>
UPDRS	<i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>

Índice de figuras

FIGURA	CONTENIDO	PÁGINA
1.1	Vía directa A, indirecta B y representación de la alteración en el equilibrio entre la vía directa e indirecta en la EP en el circuito de los ganglios basales.	6
1.2	Estimulación magnética transcraneal	19
1.3	Principales componentes del estudio del tiempo de reacción en un movimiento completo	34
1.4	Relación entre el número de alternativas de respuesta y el tiempo de reacción explicado con mediante la ley de Hick	36
1.5	Esquema general del sistema de neuronas espejo	40
1.6	Ejemplos de los principales tipos de sistemas de realidad virtual	53
1.7	Principales dispositivos de entrada y salida que pueden constituir un sistema de realidad virtual	54
1.8	Relación entre el entorno de realidad virtual y el usuario	55
3.1	Dispositivos utilizados como dianas durante la evaluación de la prueba y la distancia entre ellos	66
3.2	Sistema para la restricción de movimientos del tronco durante la ejecución del movimiento de alcance	67
3.3	Esquema descriptivo de los eventos temporales de la tarea de alcance, junto con la actividad EMG de los músculos implicados.	69
3.4	Esquema de los materiales que componen el sistema de Realidad Virtual y las principales conexiones entre ellos	77
3.5	Imágenes de la escena virtual	78
3.6	Control de la aplicación 3D sobre movimiento de alcance	79
3.7	Gafas <i>Head Mounted Display</i> (HMD) para la inmersión en	80

ÍNDICE DE FIGURAS

	el entorno de realidad virtual	
3.8	Marcadores para el seguimiento de los movimientos las manos	81
3.9	Diagrama de flujo en el que se representa el número de sujetos que participaron en el estudio 3	87
3.10	Resumen de la intervención realizada en ambos grupos, experimental y control	91
3.11	Evaluación de la excitabilidad cortical de los pacientes con estimulación magnética transcraneal	96
3.12	Ejemplo de los PME, PSC y PSI obtenidos en el músculo tríceps braquial	98
4.1	Duración del movimiento en función de la dominancia (A) y lateralidad (B) (estudio 1)	104
4.2	Tiempos de reacción pre-movimiento en función de la opción de la tarea (A), lateralidad (B) y músculo (C) (estudio 1)	105
4.3	Resultados para la duración del movimiento en los tres grupos en ambos días en base al factor OPCIÓN, simple y compleja (estudio 2)	107
4.4	Resultados de la duración del movimiento de los tres grupos durante la ejecución del movimiento en base al factor OPCIÓN, simple y compleja, y en ambos entornos, REAL y RV (estudio 2)	108
4.5	Resultados para el tiempo de reacción de los tres grupos en ambos días de ejecución en base al factor OPCIÓN, simple y compleja (estudio 2)	110
4.6	Resultados el tiempo de reacción pre-movimiento en todos los grupos en la ejecución del movimiento teniendo en cuenta la variable OPCIÓN, simple y compleja, en ambos entornos, REAL y RV (estudio 2)	111
4.7	Resultados para el tiempo de reacción de los tres grupos en ambos días de ejecución en base a la variable OPCIÓN, simple (A) y compleja (B), dentro del movimiento de alcance (estudio 2)	112
4.8	Resultados el tiempo de reacción pre-movimiento todos los grupos en la ejecución del movimiento teniendo en cuenta la variable OPCIÓN, simple (A) y compleja (B), en ambos entornos, REAL y RV (estudio 2)	113
4.9	Coeficiente de correlación intraclase de la duración del movimiento entre los dos días de evaluación para cada uno de los tres grupos (estudio 2)	114
4.10	Coeficiente de correlación intraclase del tiempo de reacción pre-movimiento entre los dos días de evaluación para cada uno de los tres grupos (estudio 2)	114
4.11	Efecto del entrenamiento para el tiempo de reacción pre-movimiento para las tres evaluaciones en ambos músculos analizados, deltoides y tríceps (estudio 3)	117
4.12	Resultados para la duración del movimiento en ambos grupos (estudio 3)	118
4.13	Resultados para el tiempo de reacción (estudio 3)	119
4.14	Efectos del entrenamiento en el umbral motor (UM) en	122

ÍNDICE DE FIGURAS

	hemisferio no dominante (A C) y dominante (B D) en ambos grupos en las tres evaluaciones (estudio 3)	
4.15	Resultados para las curvas de estímulo/respuesta en reposo para el hemisferio dominante (A) y para el hemisferio no dominante (B) (estudio 3)	123
4.16	Resultados para las curvas de estímulo/respuesta en activación para el hemisferio dominante (A) y para el hemisferio no dominante (B) (estudio 3)	122
4.17	Resultados para el periodo de silencio para el hemisferio dominante (A) y para el hemisferio no dominante (B) (estudio 3)	124
4.18	Resultados del periodo de silencio ipsilateral para cada uno de los grupos, en el hemisferio dominante (A y C) y no dominante (B y D) (estudio 3)	125

Índice de tablas

TABLA	CONTENIDO	PÁGINA
1.1	Otros síntomas motores y principales síntomas no motores en la Enfermedad de Parkinson	11
1.2	Terapia farmacológica en la Enfermedad de Parkinson	14
3.1	Esquema de las evaluaciones realizadas para el estudio 1	70
3.2	Esquema de las evaluaciones realizadas para el estudio 2	84
3.3	Detalle de los movimientos realizados en cada uno de los entornos	94
3.4	Progresión de los porcentajes de animación en el movimiento de alcance en el entorno virtual para el grupo experimental	94
4.1	Resultados de la duración del movimiento en ambos días (estudio 1)	103
4.2	Resultados del tiempo de reacción pre-movimiento en ambos días (estudio 1)	104
4.3	Resultados de la variable duración del movimiento en los grupos (estudio 2)	107
4.4	Resultados de la duración del movimiento en los tres grupos separados (estudio 2)	109
4.5	Resultados de la variable tiempo de reacción pre-movimiento en grupos (estudio 2)	110
4.6	Resultados en el tiempo de reacción pre-movimiento en los tres grupos separados (estudio 2)	112
4.7	Coefficiente de correlación intra-clase (CCI) y su intervalo de confianza (IC) del 95% durante la	113

	ejecución en los diferentes grupos y variables (estudio 2)	
4.8	Evaluación inicial de las variables del movimiento de alcance (estudio 3)	115
4.9	Efectos en el movimiento de alcance después del entrenamiento. Efectos principales de los factores (estudio 3)	116
4.10	Evaluación inicial de las variables de la excitabilidad cortical. Efectos principales de los factores (estudio 3)	119
4.11	Efectos en la excitabilidad cortical después del entrenamiento. Efectos principales de los factores (estudio 3)	120

Capítulo 1

Introducción y fundamentos

1.1 LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En 1817 James Parkinson describió por primera vez lo que conocemos hoy en día como la Enfermedad de Parkinson (EP), y la denominó parálisis agitante. Años después, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot continuó los estudios sobre esta patología y describió la bradicinesia (lentitud en los movimientos) como uno de los síntomas cardinales de la enfermedad. Además cambió su nombre, utilizando EP en honor a las primeras referencias a esta patología proporcionada por James Parkinson (Goetz, 2011).

La EP es la enfermedad neurodegenerativa más común después de la enfermedad de Alzheimer (Lau & Breteler, 2006). Su incidencia aumenta con la edad; aproximadamente un 2,1% de la población mayor de 65 años la sufre, siendo este porcentaje de un 3-5% a los 85 años (Alves, Pedersen, & Pedersen, 2008; A. Lee & Gilbert, 2016). Aunque se trata de una enfermedad neurodegenerativa, la EP no es una enfermedad mortal en sí misma. Pertenece a un grupo de afecciones conocidas como trastornos del movimiento, aunque también se caracteriza por la presencia de síntomas no motores. Entre los motores se encuentran los síntomas que la identifican clínicamente, conocidos como síntomas cardinales de la enfermedad: la bradicinesia, el temblor en reposo, la rigidez y la inestabilidad postural (Jankovic, 2008).

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

Se trata de una enfermedad crónica y progresiva, y algunos síntomas pueden tardar incluso años en manifestarse desde el inicio de la enfermedad (Poewe, 2006). En sus inicios es unilateral, evolucionando hacia la bilateralidad. A medida que la sintomatología se vuelve más pronunciada los pacientes pueden presentar dificultades para caminar, hablar o realizar actividades de la vida diaria (AVD's), lo que afecta a su independencia y calidad de vida (Andrés, 2000). Se trata de un trastorno muy heterogéneo, cada paciente puede presentar unos síntomas y curso de la enfermedad muy variable. Por todo ello, es muy importante que el tratamiento sea individualizado.

1.1.1 Etiología y patogénesis de la Enfermedad de Parkinson

1.1.1.1 Etiología de la Enfermedad de Parkinson

La causa de la EP es desconocida, siendo su sustrato patológico principal la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc). Se considera que el origen de la EP es multifactorial; varios factores relacionados con los genes, la edad, el sexo y el medio ambiente pueden aumentar el riesgo de sufrir la enfermedad (Riess & Krüger, 1999). A continuación, se describen brevemente los factores genéticos y ambientales que aumentan el riesgo de sufrir la enfermedad.

- Factores genéticos: se han identificado diversos genes cuyas mutaciones pueden producir EP, como por ejemplo uno de los genes más estudiados, el LRRK2 (Di Maio et al., 2018). La herencia familiar parece jugar un papel importante ya que se estima que entre el 15-25% de las personas con EP tiene algún familiar con la enfermedad (Klein & Westenberger, 2012). Estas mutaciones parecen especialmente relacionadas con el parkinsonismo juvenil, pacientes que inician la enfermedad antes de los 40 o 50 años (Alcalay et al., 2010; Lees, Hardy, & Revesz, 2009).

- Factores ambientales: la exposición a determinadas sustancias químicas como pesticidas, agua de pozos, metales pesados, trabajo en agricultura o productos industriales parecen relacionarse con un mayor riesgo de padecer la enfermedad en edades avanzadas (Alves et al., 2008). Algunos estudios sugieren que haber sufrido traumatismos craneales aumenta la probabilidad de desarrollo de la enfermedad (Allam, Del Castillo, & Navajas, 2005; Warner & Schapira, 2003).

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Además, la edad se ha demostrado el mayor factor de riesgo para desarrollar la EP (Reeve, Simcox, & Turnbull, 2014). Se considera EP de inicio temprano si la enfermedad comienza por debajo de los 50 años; en casos muy raros los síntomas parkinsonianos pueden aparecer antes de los 20 años, conociéndose como parkinsonismo juvenil y mostrando claras diferencias con la EP idiopática. El parkinsonismo juvenil parece estar más relacionado con la presencia de antecedentes familiares de EP, por lo que este tipo de EP parece que tiene un mayor componente genético (Barrett, Hac, Yan, Harrison, & Wooten, 2015; Szewczyk-Krolikowski et al., 2014).

1.1.1.2 Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

Los estudios post-mortem de los cerebros que desarrollaron la EP muestran una pérdida de las neuronas a diferentes niveles del Sistema Nervioso Central (SNC), pero sobre todo en la SNpc (Hartmann, 2004). Estas neuronas contienen neuromelanina y producen el neurotransmisor dopamina (DA) que tiene un importante papel modulador. Se sabe que la DA disminuye con el avance de la EP, lo cual origina un desequilibrio de los circuitos internos de los ganglios basales (GB) e impide que éstos generen un patrón adecuado de actividad. Es precisamente la pérdida de este tipo de neuronas, cuando alcanza el 50-60% (Graybiel, Hirsch, & Agid, 1990; Hodaie, Neimat, & Lozano, 2007) lo que dan lugar a una deficiencia de DA en el estriado acompañada de manifestaciones clínicas. Generalmente, se produce una afectación bilateral asociada a una pérdida bilateral de esta substancia, pero depende del grado de evolución de la patología. Inicialmente se produce más de un lado, lo que explicaría la naturaleza asimétrica de la patología. Esta degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la SNc afecta a toda la red funcional de los GB, y es el origen de una serie cambios en el balance de excitación e inhibición de los GB que modifican su salida hacia el tálamo (Berardelli, Rothwell, Thompson, & Hallett, 2001; Magrinelli et al., 2016).

La causa de esta degeneración dopaminérgica es todavía objeto de estudio. El estrés oxidativo en la SNc parece tener un papel importante en su patogenia (Kim, Kim, Rhie, & Yoon, 2015). En el examen microscópico se observa la presencia de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy (Aarsland, 2015; Schapira & Jenner, 2011) y también se consideran los procesos de neurotoxicidad, como el aumento de la excitotoxicidad, procesos

inflamatorios o la agregación de proteínas, como causas de la muerte neuronal en la EP (Jenner & Olanow, 2006).

A pesar de que la mayor parte de los estudios experimentales se han centrado en los efectos de la reducción de la DA en los GB y su relación con la fisiopatología de la EP (Bartels & Leenders, 2009), este proceso neurodegenerativo no está limitado únicamente al circuito dopaminérgico y no todos los síntomas se atribuyen a la pérdida de DA. Existen otros sistemas neuroquímicos que se encuentran alterados y están implicados en la enfermedad como el noradrenérgico, serotoninérgico, glutamatérgico, y GABAérgico (ácido γ -aminobutírico) (di Michele, Luchetti, Bernardi, Romeo, & Longone, 2013). La variedad de las lesiones en los diferentes sistemas neuronales, el grado y la diferente evolución de las mismas podría explicar la amplia variedad en los síntomas de la EP.

Los mecanismos anteriormente descritos son los que están fundamentalmente implicados en la fisiopatología de la EP y de los que mayor evidencia existe. También se están estudiando otros procesos que pueden estar involucrados, sobre todo los que parecen estar relacionados con el inicio de la patología. Por ejemplo, parece que el proceso neuropatológico de la EP podría iniciarse en el intestino propagarse por transferencia retrógrada y trans-sináptica a través del sistema nervioso simpático y parasimpático a la sustancia negra SNpc y al resto del SNC (Klingelhoef & Reichmann, 2015).

1.1.2 Afectación de los ganglios basales en la Enfermedad de Parkinson

La disminución de DA altera el funcionamiento de los GB. Por lo tanto, para entender la sintomatología en la EP es necesario conocer la organización funcional de GB, núcleos de localización subcortical compuestos por las siguientes estructuras: núcleo estriado (formado por núcleo caudado, putamen y núcleo accubens), el globo pálido (dividido en segmento interno (GPi) y segmento externo (GPe)), la sustancia negra mesencefálica (dividida en pars compacta (SNpc) y pars reticulada (SNpr)) y el núcleo subtalámico (NST). Estos núcleos presentan múltiples interconexiones anatómicas y funcionales entre ellos, así como conexiones con el tálamo, los centros

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

motores del tronco cerebral y la corteza constituyendo una extensa red córtico-subcortical (Obeso et al., 2008).

Se considera que el núcleo estriado es la puerta de entrada, en cuyos circuitos intervienen las interneuronas gabaérgicas y colinérgicas, a partir de las que las neuronas espinosas conectan con los demás núcleos de los GB. El GPi y la SNpr son los núcleos de salida, cuyas proyecciones, a través del tálamo alcanzan la corteza y retroalimentan al circuito y los núcleos troncoencefálicos (Lanciego, Luquin, & Obeso, 2012).

Los GB participan en el control del movimiento, el aprendizaje asociativo, la planificación, la memoria de trabajo y las emociones. Los circuitos de los GB están interconectados y, junto con otros centros corticales, tálamo y tronco cerebral, tienen entre sus funciones principales la modulación de las señales necesarias para la correcta ejecución de los movimientos voluntarios. La función normal de la GB precisa de un ajuste fino de la excitabilidad neuronal para determinar el grado exacto de facilitación o inhibición necesario para un movimiento (Obeso et al., 2008).

Se considera que los GB funcionan a través de unos circuitos funcionalmente especializados que procesan la información procedente de áreas específicas de la corteza y, tras su paso por el tálamo, vuelven nuevamente a las áreas corticales de origen (DeLong & Wichmann, 2009). Estos circuitos se diferencian entre sí desde un punto de vista anatómico y funcional en cuatro sub-circuitos: el esqueleto-motor, óculo-motor, asociativo, límbico (Wichmann, DeLong, Guridi, & Obeso, 2011).

De manera sintética, el funcionamiento de los GB se explica a través de tres vías: directa, indirecta e hiperdirecta. Las vías directa e indirecta tienen efectos opuestos para facilitar y suprimir la actividad motora. La vía directa, constituida por las neuronas del cuerpo estriado que contienen receptores dopaminérgicos D1 y proyectan al GPi y SNpr, ejerce una acción inhibitoria sobre estos a través de una conexión monosináptica. En la vía indirecta, las neuronas estriatales con receptores D2 que son parte de esta vía y proyectan sobre el complejo Gpi/SNpr con el GPe y el NST como estaciones intermedias. Su naturaleza polisináptica hace que sea la de transmisión más lenta. Además de la vía directa e indirecta varias áreas corticales, como la corteza motora, tienen proyecciones excitadoras al NST, a esta se le denomina vía hiperdirecta, la más recientemente descrita (Nambu, Tokuno, & Takada, 2002). En la figura 1.1. se muestra una

representación de las dos vías clásicas y una representación de la alteración en el equilibrio de estas vías en la EP.

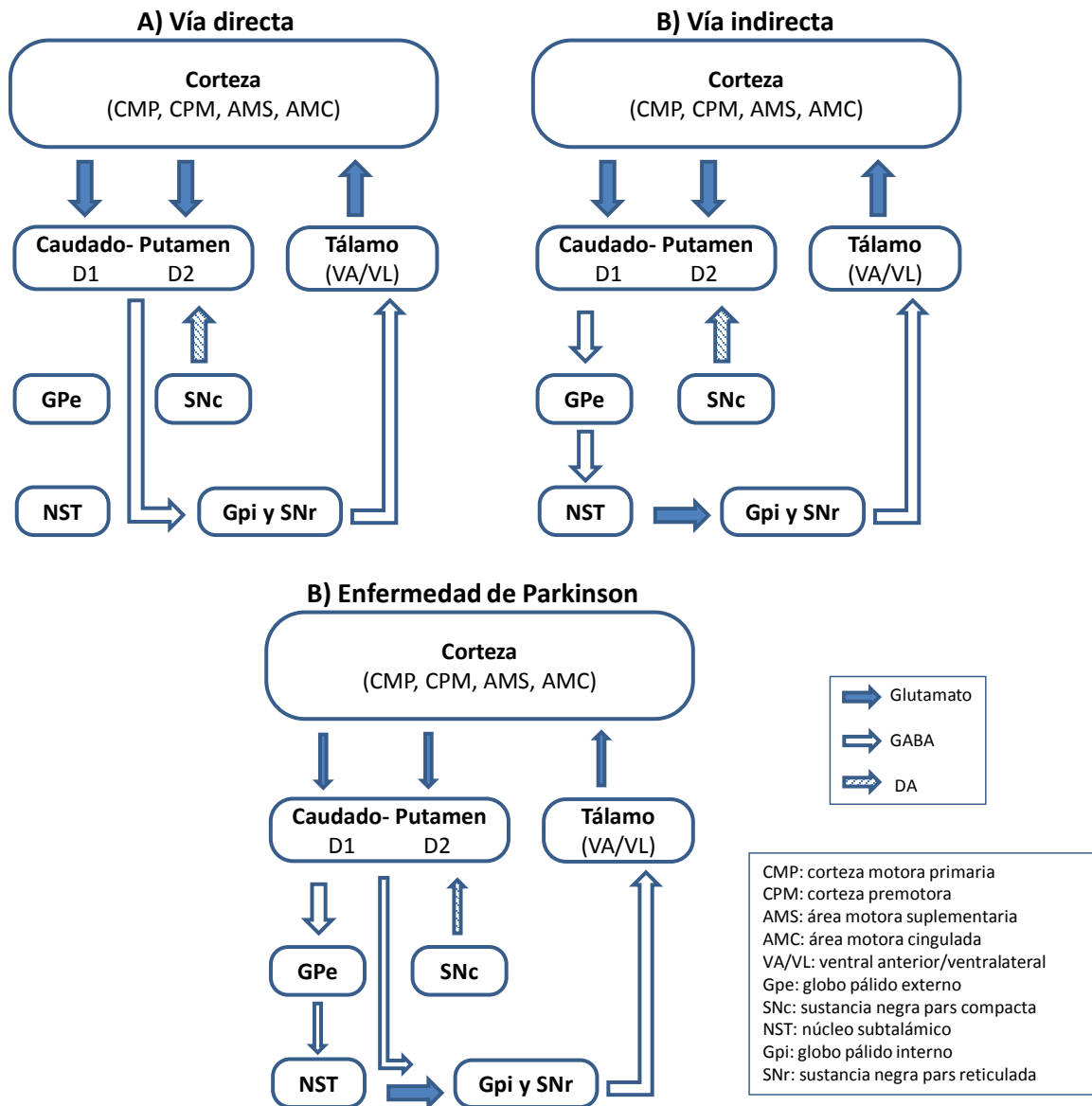


Figura 1.1. Vía directa A, indirecta B y representación de la alteración en el equilibrio entre la vía directa e indirecta en la EP en el circuito de los ganglios basales. Las flechas con relleno muestran las vías glutamatérgicas excitadoras, las flechas sin relleno muestran las vías gabaérgicas inhibitorias y las flechas con relleno de trama muestran la vía dopaminérgica. Figura de (Magrinelli et al., 2016).

La vía directa (D1) facilita las proyecciones tálamo-corticales y por lo tanto el movimiento, y la vía indirecta (D2) inhibe la vía tálamo-cortical y por lo tanto inhibe el

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

movimiento. El equilibrio entre estas vías, junto con el papel de la vía hiperdirecta, determina el grado de inhibición o desinhibición de los núcleos de salida de los GB.

En la EP, la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc desencadena una cascada de cambios funcionales que afectan a toda la red de circuitos de los GB (Berardelli et al., 2001), siendo una de las causas de los trastornos motores en las fases moderadas y avanzadas o de la clínica conductual-cognitiva. Sin embargo, el circuito motor, relacionado con la corteza motora primaria (M1), corteza pre-motora y área motora suplementaria (AMS), es el principalmente implicado en los síntomas cardinales de la enfermedad, cuyo inicio se correlaciona con la pérdida de DA (Kopell, Rezaei, Chang, & Vitek, 2006).

Los cambios neurofisiológicos de la EP pueden explicarse utilizando el modelo de las tres vías de los GB, de tal forma que la alteración principal resultante del déficit dopaminérgico en la vía nigro-estriada, es la potenciación de la vía indirecta sobre la directa, dando lugar a un exceso de actividad del NST que estimula excesivamente GPi/SNpr (Obeso et al., 2008). Como resultado de este desajuste se produce una inhibición tálamo-cortical lo que reduce la actividad cortical asociada a la iniciación del movimiento (Dostrovsky, Hutchison, & Lozano, 2002; Leblais et al., 2006; Zhang et al., 2009).

A pesar de los estudios actuales sobre la fisiopatología de los GB en la EP, su afectación no proporciona una explicación única para todos los síntomas cardinales de la EP (Foffani & Obeso, 2018), como veremos en el caso del temblor o la rigidez, de los cuales algunos conceptos sobre su origen todavía son desconocidos.

1.1.3 Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Parkinson

La EP se caracteriza por un inicio que afecta principalmente a una extremidad o hemicuerpo. La sintomatología evoluciona lenta y progresivamente, llegando a la bilateralidad, aunque en mayor medida en el lado en el cual se han iniciado los síntomas (Hoehn & Yahr, 1967). No todos los pacientes desarrollan la misma sintomatología y la severidad de los mismos es muy variable, lo que puede dificultar el diagnóstico (Tolosa, Wenning, & Poewe, 2006).

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

Los síntomas en la EP se dividen en motores y no motores. Estos síntomas aumentan la discapacidad y la dependencia de estos pacientes afectando así a su calidad de vida y también de los cuidadores (Alves et al., 2008).

1.1.3.1 Síntomas motores de la EP

Los síntomas motores suelen ser los primeros de los que el paciente es consciente. El paciente refiere una lentitud en la mayoría de las AVD's, sobre todo en el aseo y el vestido, pequeñas dificultades en la marcha, etc. Entre los síntomas motores se encuentran los que se establecen como síntomas cardinales de la EP: el temblor en reposo, la rigidez, la bradicinesia y la inestabilidad postural (Jankovic, 2008).

1.1.3.2 Síntomas cardinales de la EP

- Temblor: suele ser el primero y más evidente de los síntomas, un ligero temblor en la mano o brazo. Presente en el 75% de los pacientes, aunque el 11% no lo desarrolla nunca (Jankovic, 2008). El temblor en la EP suele ser unilateral, de reposo, con una frecuencia de entre 4-6 Hz (ciclos/s) y suele ser más evidente en la parte distal de una extremidad (Helmich, Hallett, Deuschl, Toni, & Bloem, 2012). El temblor de reposo disminuye durante los movimientos voluntarios (Deuschl et al., 2000), afecta fundamentalmente a las manos, cara, pies, mandíbula, músculos de lengua y, raramente, a la cabeza. Se desconoce el origen exacto del temblor en la EP pero los estudios y revisiones señalan una alteración del circuito cerebelo-tálamo-cortical y los GB (Baumann, 2012; Helmich et al., 2012). Además, se vincula el temblor con la actividad oscilatoria anormal entre los núcleos de los GB, pero se desconoce la precisión exacta de la misma (Rodríguez-Oroz et al., 2009) .

- Rigidez: se manifiesta como una resistencia al mover pasivamente un segmento corporal. Se presenta hasta en el 90% de los pacientes y suele comenzar en la misma extremidad en la que se presenta el temblor. La resistencia puede presentarse como "rueda dentada", el miembro presenta resistencia al movimiento pero en pequeños puntos la resistencia desaparece, o en "tubería de plomo" en el que se mantiene un tono muscular aumentado (Lee, 1989; Prochazka et al., 1997). Se desconoce el origen exacto de la rigidez, tradicionalmente se atribuye a un aumento de los reflejos de

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

estiramiento de larga latencia (Rothwell, Obeso, Traub, & Marsden, 1983), provocando un aumento del tono muscular, relacionado con la disfunción de los GB que participan en la regulación del tono muscular necesario para garantizar la estabilidad adecuada (Mazzoni, Shabbott, & Cortés, 2012).

- Bradicinesia: tradicionalmente se ha definido como la lentitud para la iniciación y ejecución de los movimientos voluntarios, así como una progresiva disminución de la velocidad y amplitud en los movimientos repetitivos (Gibb & Lees, 1988). Sin embargo, en la actualidad se considera la bradicinesia como un signo motor distinto a la hipometría y la acinesia. Incluso algunos autores consideran que su origen es distinto dado que la medicación tiene diferentes efectos en una y otra (Espay et al., 2011). De esta forma, por una lado se define la hipometría como la disminución en la amplitud del movimiento (Broderick, Van Gemmert, Shill, & Stelmach, 2009), más evidente en los movimientos repetitivos así como en tareas secuenciales (Berardelli et al., 2001). La acinesia se define como la imposibilidad a la hora de iniciar o continuar la realización del movimiento expresándose fundamentalmente en los movimientos auto-iniciados (Hallett, Cohen, & Bierner, 1991). Una manifestación muy característica de la acinesia son los bloqueos motores de la marcha, episodios repentinos y breves de incapacidad para iniciar o continuar con la marcha a pesar de la intención de caminar (Nonnekes et al., 2015). Estos bloqueos se acentúan más cuando los pacientes pasan por lugares estrechos como puertas o en la realización de giros (Arias & Cudeiro, 2010a).

Los pacientes presentan una lentitud generalizada, la duración de sus movimientos es mayor en comparación con sujetos sanos, siendo todavía mayor cuando realizan más de un movimiento al mismo tiempo. También son más lentos los movimientos secuenciales, en los que se enlazan distintos movimientos simples (Benecke, Rothwell, Dick, Day, & Marsden, 1987; Berardelli, Accornero, Argenta, Meco, & Manfredi, 1986). Existe un enlentecimiento en el inicio, en la ejecución y en el ensamblaje de todos los movimientos en una misma secuencia (Benecke, Rothwell, Dick, Day, 1986; Benecke et al., 1987).

- Inestabilidad postural: se presentan alteradas las estrategias de control postural cuando el sujeto está de pie, cuando se producen perturbaciones externas o al realizar

movimientos voluntarios. Es un síntoma muy limitante y suele ser el último en manifestarse (Adkin, Frank, & Jog, 2003) entre los cardinales. Los estudios sobre la fisiopatología de la inestabilidad postural en pacientes con EP han encontrado anomalías en el procesamiento de las entradas aferentes vestibulares, propioceptivas y también del sistema visual (Bronstein, Hood, Gresty, & Panagi, 1990; Pastor, Day, & Marsden, 1993). Por lo tanto, este síntoma no parece estar relacionado con la disfunción dopaminérgica, y de hecho los fármacos antiparkinsonianos tienen pocos efectos en la misma (Bloem et al., 1996). Se manifiesta inicialmente con una retropulsión de la marcha y una incapacidad para recobrar el equilibrio. Estas alteraciones del equilibrio, asociados a la marcha a pequeños pasos se relacionan con las frecuentes caídas que pueden presentar estos pacientes, sobre todo, en fases más avanzadas de la enfermedad (Nonnekes et al., 2015).

1.1.3.3 Otros síntomas motores y síntomas no motores de la EP

Además de los síntomas motores cardinales descritos, los pacientes con EP pueden presentar otros síntomas motores como los que se muestran en el apartado A de la tabla 1.1.

Por otra parte, en los últimos años se han realizado muchas investigaciones sobre los síntomas no motores que presentan los pacientes (apartado B tabla 1.1). Los mismos tienen mucha importancia y pueden llegar a ser más problemáticos e incapacitantes que los propios síntomas motores, sobre todo a medida que avanza la enfermedad (Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006; Schapira, Chaudhuri, & Jenner, 2017).

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Tabla 1.1. Otros síntomas motores y principales síntomas no motores en la Enfermedad de Parkinson.

Otros síntomas motores (A)	Síntomas no motores (B)
Alteraciones en la formación del ritmo. Se expresa en movimientos simples, como el golpeo repetitivo del dedo, o complejos, como la marcha.	Las principales manifestaciones no motoras tempranas son el deterioro olfativo y el estreñimiento.
Trastornos del habla como la disfonía, congelamiento del habla, palilalia (repetición de las primeras sílabas de las palabras).	Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos como tales como problemas de memoria, confusión y en algunos casos demencia, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad donde llegan a afectar aproximadamente al 80% de los pacientes.
Alteraciones en la secuenciación de los movimientos	Alteraciones de la fase de sueño REM
Hipomimia (disminución de la expresión facial), disminución del parpadeo, etc.	Hipotensión ortostática
Calambres musculares	Problemas de la piel como seborrea, sudoración excesiva Problemas sexuales, fatiga y pérdida de energía

1.1.4 Diagnóstico en la Enfermedad de Parkinson

El diagnóstico de la EP se realiza fundamentalmente en base a un estudio de los síntomas motores. Además, se tienen en cuenta los antecedentes y se lleva cabo mediante un examen clínico, pudiendo ser preciso la realización de pruebas complementarias.

Según el *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* (Hughes, Daniel, Kilford, & Lees, 1992), el diagnóstico de la EP se basa en la presencia de bradicinesia, y de otro de los síntomas cardinales de la enfermedad (temblor de reposo, rigidez e inestabilidad postural); paralelamente se deben presentar al menos tres manifestaciones clínicas de apoyo al diagnóstico y ausencia de manifestaciones de exclusión (Watts & Koller, 2004). Dichos criterios continúan constituyéndose como referentes a la hora del diagnóstico

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

clínico, si bien existen propuestas desde la *Movement Disorders Society* para refinar los mismos (Malek et al., 2017).

Para analizar la evaluación clínica de los síntomas se han desarrollado escalas específicas, como la UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (Fahn & Elton, 1987). En ella se puntúan diferentes ítems agrupados por apartados (estado mental, conducta y estado de ánimo, actividades de la vida diaria, examen motor y complicaciones de la terapia).

No existe ningún marcador bioquímico como determinador diagnóstico, pero existen pruebas de apoyo al diagnóstico, como las pruebas de imagen (Weingarten, Sundman, Hickey, & Chen, 2015) o exámenes neurofisiológicos específicos entre los que destaca el uso de la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) (Cantello, Tarletti, & Civardi, 2002).

Normalmente se confirma el diagnóstico observando la respuesta del paciente al tratamiento dopaminérgico y a la posterior evolución del cuadro clínico del paciente (Shulman, De Jager, & Feany, 2011).

1.1.5 Abordaje terapéutico de la Enfermedad de Parkinson

Aunque en las últimas décadas ha habido muchos avances en la terapia sintomática, aún no existe una terapia establecida que permita detener o retardar la progresión de una manera clínicamente significativa. El abordaje terapéutico de la EP se centra en tres bloques fundamentales con objetivos diferentes: la terapia farmacológica, la terapia quirúrgica y terapias de apoyo. Al tratarse de un trastorno muy heterogéneo este abordaje debe ser diseñado específicamente para cada paciente teniendo en cuenta el grado de evolución de la patología.

1.1.5.1 Terapia farmacológica

El tratamiento farmacológico puede dividirse en terapia neuroprotectora y sintomática. En la actualidad casi todos los tratamientos disponibles son sintomáticos y no parecen ralentizar o invertir el curso natural de la enfermedad.

La terapia neuroprotectora se basa en el concepto de que las neuronas dopaminérgicas de la SNpc pueden protegerse del proceso degenerativo de alguna manera (Suchowersky et al., 2006). Los resultados con estudios en modelos animales

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

sobre el uso de varios agentes neuroprotectores potenciales, como la coenzima Q10 (Santos, 2012) o la rasagilina (Hauser et al., 2009) no han mostrado resultados concluyentes, y actualmente se considera que la proteína α -sinucleína, cuya acumulación conduce a muerte neuronal, es una diana específica a controlar como mecanismo neuroprotector (Ganguly, Chakrabarti, Kaur, Mukherjee, & Chakrabarti, 2018).

El tratamiento sintomático está enfocado a la restauración del equilibrio entre los neurotransmisores que están afectados por la enfermedad. Principalmente se suple el déficit de DA, bien aumentando su síntesis en el cerebro, inhibiendo su destrucción o estimulando los receptores dopaminérgicos (Connolly & Lang, 2014). En la tabla 1.2 se describen los principales fármacos empleados y sus objetivos terapéuticos.

Normalmente, se intenta retrasar el inicio de la medicación con L-Dopa con la finalidad de evitar la aparición temprana de los síntomas secundarios derivados del tratamiento crónico, entre los que destacan las fluctuaciones motoras y las discinesias. Tras los 2-3 primeros años de tratamiento con la L-Dopa pueden presentarse fluctuaciones motoras. Estos son periodos durante los cuales el paciente no responde adecuadamente a las dosis de L-Dopa (Stocchi, Tagliati, & Olanow, 2008). Las discinesias son movimientos involuntarios anormales producidos por la hiperestimulación de los receptores de DA, pueden producirse tras años de tratamiento con L-Dopa (Bhidayasiri & Truong, 2008).

El estado del paciente con medicación puede variar a lo largo del día en lo que se conocen como estados ON/OFF (Obeso et al., 2008). Se considera que el paciente está en estado ON cuando hay un control satisfactorio de los síntomas parkinsonianos y la actividad motora puede ser normal. Por otro lado, el estado OFF, producido por la ausencia de DA, se asocia con una reaparición de los síntomas y la presencia de una función motora alterada. El objetivo del tratamiento farmacológico es mantener al paciente en estado ON el mayor tiempo posible y reducir los estados OFF (Connolly & Lang, 2014).

Tabla 1.2. Terapia farmacológica en la Enfermedad de Parkinson.

Fármaco	Objetivos terapéuticos
Precursor de la dopamina (L-Dopa)	Es el fármaco más eficaz para el tratamiento sintomático de la EP y de primera elección especialmente si los síntomas son muy molestos e incapacitantes en la vida diaria del paciente. La DA no puede atravesar la barrera hematoencefálica por lo que se pauta L-Dopa, precursor metabólico de la DA. Suele iniciarse con dosis bajas, y se aumenta progresivamente con el objetivo de controlar los síntomas (Lewitt, 2015). Se asocia con otra sustancia (ej: carbidopa) permitiendo que llegue la cantidad suficiente de L-Dopa al cerebro.
Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT)	Impiden la acción de las enzimas que actúan degradando la levodopa, permitiendo que se mantengan durante más tiempo en el cerebro y con ello mejore su acción.
Inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (MAO-B)	Ejercen un efecto agonista en los neurotransmisores monoaminérgicos, los tipo B reducen el deterioro de la dopamina en el cerebro.
Agonistas dopaminérgicos	Se unen a los receptores de dopamina, actúan estimulando estos receptores que se encuentran en la membrana celular.
Anticolinérgicos	Alivian el temblor y la rigidez. Tienen un efecto menor sobre la lentitud de los movimientos. Reducen el exceso de producción de saliva.
Otros fármacos que requieren cirugía previa y cuidados especiales*	
Fármaco	Objetivos terapéuticos
L-Dopa + carbidopa (Duo-dopa)	Un gel que se administra a través de una bomba portátil de perfusión por una sonda intestinal, combina levodopa y carbidopa. Para el tratamiento del estado avanzado con fluctuaciones motoras graves y discinesias cuando han fracasado las combinaciones de medicamentos disponibles.
Bomba de perfusión continuada de apomorfina	La apomorfina es un agonista de la dopamina, se administra mediante inyección subcutánea continua (Antonini, Ursino, Calandrella, Bernardi, & Plebani, 2010).

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

* Ambas técnicas farmacológicas permiten la liberación continuada del fármaco, obteniendo una menor variabilidad en los niveles del fármaco y reduciendo las fluctuaciones motoras en comparación con la administración oral (Abbruzzese, Barone, Bonuccelli, Lopiano, & Antonini, 2012).

1.1.5.2 Terapia quirúrgica

Este tipo de terapias buscan paliar de manera invasiva y, en algún caso no reversible, el desequilibrio funcional en los GB y núcleos de su red funcional. El tratamiento quirúrgico se inició en los años 60 mediante la realización de la talamotomía o palidotomía, que consistían en la destrucción quirúrgica de células del tálamo o del globo pálido (Krayenbuhl & Yasargil, 1960). Estas intervenciones son lesiones agresivas e irreversibles por lo que se redujeron drásticamente con la introducción de nuevas terapias farmacológicas como la L-Dopa (Duker & Espay, 2013).

Los avances en neurocirugía funcional han ampliado el tratamiento de la EP. El interés actual en este tipo de tratamientos se centra en la Estimulación Cerebral Profunda (ECP) dirigida a zonas específicas del circuito de los GB. La ECP fue presentada en los 90 (Benabid et al., 1991) como resultado de décadas de innovaciones neuroquirúrgicas, avances en la generación de imágenes del cerebro y desarrollos en la ingeniería biomédica. Es hoy en día un tratamiento estándar en fases avanzadas de la EP. Se trata de una alternativa eficaz, reversible y ajustable a las características del paciente, con altos niveles de seguridad. La técnica regula la actividad patológica y las oscilaciones dentro de la red tálamo-cortical de los GB, esto mejora el procesamiento sensorio-motor aliviando los síntomas de la enfermedad (Miocinovic, Somayajula, Chitnis, & Vitek, 2013). El resultado de esta intervención es que el paciente tiene un mayor alivio de los síntomas, como una reducción de la rigidez y temblor o un mayor control de los movimientos (Duker & Espay, 2013; Herrington, Cheng, & Eskandar, 2015; Mehanna & Lai, 2013).

Por otra parte, una de las últimas tecnologías aplicadas al tratamiento quirúrgico de la EP se basa en el uso de los ultrasonidos focalizados. Esta prometedora técnica evita algunos de los riesgos de los procedimientos de la ECP, como los asociados a la craneotomía. La misma permite la intervención en estructuras internas del cerebro mediante la focalización de la energía que proviene de generadores de ultrasonidos; la efectividad de la técnica ha sido avanzada recientemente en un estudio piloto (*open-label*) en el que se llevó a cabo una subtalamotomía en EP, y cuyos resultados defiende

continuar con el estudio de la técnica mediante diseños controlados aleatorizados (Martínez-Fernández et al., 2018).

1.1.5.3 Terapias de apoyo

Este tipo de terapias investigan como mejorar la sintomatología que presentan los pacientes buscando maximizar las habilidades funcionales y minimizando las complicaciones asociadas a la patología con el objetivo final de mejorar su calidad de vida (Tomlinson et al., 2012).

Uno de los principales mecanismos subyacentes a los efectos de este tipo de terapias se basa en la plasticidad neuronal, refiriéndonos a la capacidad del cerebro para cambiar su estructura y función (Kolb & Whishaw, 1998). Estudios con animales, han evidenciado cambios estructurales como el aumento de la longitud dentrítica tras un entrenamiento (Engert & Bonhoeffer, 1999), estos cambios anatómicos están relacionados con cambios en el comportamiento, como el aprendizaje de una tarea.

Como resultado de estos procesos de plasticidad cerebral puede observarse una reorganización cortical, las neuronas de un área cortical determinada optimizan su función (Doyon & Benali, 2005). Este proceso se produce tras una situación patológica, por ejemplo tras un accidente cerebro-vascular (ACV) (Wang et al., 2010), y durante los procesos fisiológicos de aprendizaje y rehabilitación del sistema motor (Johnston, 2009; Sanes & Donoghue, 2000). Estos cambios relacionados con la práctica motora son la base de numerosas técnicas de neuro-rehabilitación (Nudo, Wise, SiFuentes, & Milliken, 1996).

▪ *Neuro-rehabilitación en pacientes con Enfermedad de Parkinson*

Los recientes avances en neuro-rehabilitación juegan un papel importante en el tratamiento pacientes con EP ofreciendo un alivio de los síntomas y proporcionando estrategias para hacer frente a la disminución de su funcionalidad (Ekker, Janssen, Nonnekes, Bloem, & de Vries, 2015; Trail, Protas, & Lai, 2008), sobre todo de aquellos síntomas que son resistentes al tratamiento farmacológico. Es importante tener en cuenta que la capacidad de aprendizaje motor, relacionada con la plasticidad neuronal, no está alterada en los pacientes con EP, a pesar de verse disminuido en comparación con sujetos sanos (Abbruzzese, Marchese, Avanzino, & Pelosin, 2016).

1.1. LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El concepto neuro-rehabilitación engloba una amplia gama de terapias que son potencialmente útiles en el tratamiento de muchos aspectos de la EP, y que se centran en las características individuales de la persona buscando un correcto funcionamiento biopsicosocial. La evidencia científica sobre su efectividad está aumentando (Bloem, Vries, & Ebersbach, 2015) y cada vez se integra en el tratamiento de pacientes con EP (Van der Marck & Bloem, 2014).

Entre estas terapias se incluyen principalmente el uso de la estimulación transcraneal por corriente directa (EtCD) (Broeder et al., 2015), la EMT repetitiva (Cantello et al., 2002), la estimulación sensorial externa (Nieuwboer et al., 2007) que proporciona una “guía” sensorial al paciente, fundamentalmente visual o auditiva, mejorando el movimiento de los pacientes (Arias & Cudeiro, 2008, 2010b), el uso de realidad virtual (Palacios-Navarro, Albiol-pérez, & García-Magariño, 2015; Robles-García, Arias, Sanmartín, Espinosa, Flores, Grieve, & Cudeiro, 2013a; Robles-García et al., 2016), la fisioterapia (Corcos et al., 2013; Picelli et al., 2012), la terapia ocupacional (Ferrazzoli et al., 2018; Sturkenboom et al., 2013), etc.

1.2 PERFIL NEUROFISIOLÓGICO DE LOS ENFERMOS DE PARKINSON EVALUADO MEDIANTE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCREANEAL

En 1980, Merton y Morton desarrollaron una técnica capaz de generar una respuesta muscular a partir de un pulso de corriente eléctrica de elevada intensidad en la corteza motora, la denominaron Estimulación Eléctrica Transcraneal (EET) (Merton & Morton, 1980). Esta técnica supuso un gran avance para los estudios neurofisiológicos pero su aplicación resultaba dolorosa. Cinco años después, en 1985, Anthony Barker diseñó una técnica a través de la cual también era posible estimular el cerebro sin que produjera dolor, a la que denominó Estimulación Magnética Transcraneal (EMT). En su modalidad de pulso simple o par de pulsos, se describe como una técnica neurofisiológica usada con la finalidad de evaluar las vías motoras centrales de forma indolora y no invasiva a través de la estimulación de la corteza cerebral. El estimulador permitía despolarizar neuronas en la corteza motora y evocar movimientos contralaterales al activar vías cortico-espinales (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985).

Este tipo de estimulación se basa en el principio de la inducción electromagnética descrito por Michael Faraday en 1838. El principio físico de la EMT se explica mediante una corriente eléctrica que pasa a través de la bobina de estimulación, aislada y situada sobre el cuero cabelludo, de forma que genera un campo magnético variable en el tiempo que atraviesa el cráneo e interactúa con el cerebro. El campo magnético induce una corriente eléctrica en el cerebro que, si es de suficiente intensidad, genera la despolarización de neuronas de la corteza cerebral (Barker et al., 1985). Las características de la corriente eléctrica inducida dependerá de varios factores: la forma y tamaño de la bobina de estimulación magnética, de la fuerza (intensidad) del campo magnético o la forma y duración del pulso eléctrico inductor del campo magnético (Hallett, 2007).

El grado de focalización de la EMT depende en gran medida de la forma de las bobinas de estimulación, que son fundamentalmente de dos tipos: circular y doble en forma de ocho (ver parte A de la figura 1.2). En función del tipo de bobina empleada los campos magnéticos generados son diferentes (ver parte B de la figura 1.2).

1.2. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

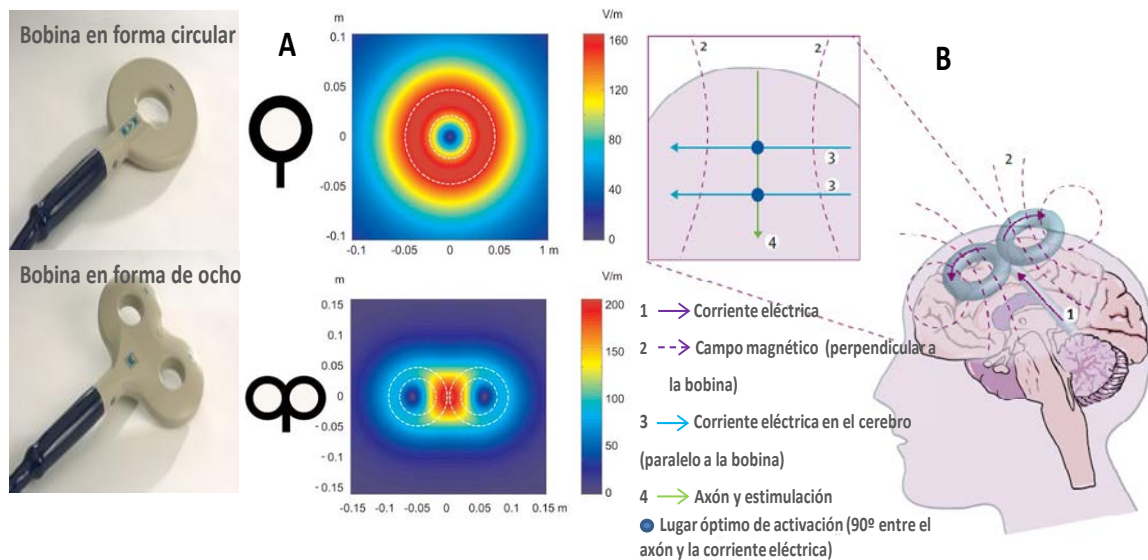


Figura 1.2. Estimulación magnética transcraneal. A) Tipos de bobinas de estimulación y forma de los campos eléctricos inducidos por cada tipo de bobina. La amplitud del campo eléctrico se calcula para un plano 20 mm por debajo en un modelo realístico de la bobina (Pascual-Leone, 2008). B) Modelo de interacción entre campo eléctrico inducido y neuronas (Edwards, Talelli, & Rothwell, 2008).

Como resultado de un pulso de estimulación en M1 (si la intensidad es suficiente) se obtiene un potencial motor evocado (PME) que se puede registrar mediante electromiografía (EMG) de superficie (Amassian & Cracco, 1987). El estudio del PME puede emplearse como herramienta para el diagnóstico y evaluación de patologías neurológicas.

1.2.1 Aplicaciones de la estimulación magnética transcraneal

La EMT ha sido utilizada como herramienta de diagnóstico en trastornos del movimiento. Si se aplica de manera repetitiva se considera una estrategia terapéutica que opera través de la modulación de redes funcionales cerebrales, con éxito en algunas patologías (Barker & Shields, 2017; Edwards et al., 2008; Groppa et al., 2012).

Dadas las características de la estimulación utilizada en este trabajo explicaremos las evaluaciones clínicas realizadas con la EMT de pulso simple, que permite explorar la funcionalidad de algunos circuitos corticales motores.

1.2.1.1 Caracterización de la integridad funcionalidad de circuitos corticales motores mediante EMT

A lo largo de los últimos años se ha comprobado la utilidad de diferentes modos de aplicación de la EMT en el estudio de la excitabilidad cortical (Ziemann, 2017). Estos estudios han proporcionado información que puede ser utilizada para el diagnóstico diferencial de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas (Hallett et al., 2017; Kim, Pesiridou, & O'Reardon, 2009), así como de evaluar la progresión de las mismas y los efectos de protocolos terapéuticos.

Una de las principales ventajas de la EMT para la evaluación de la excitabilidad cortical es que permite obtener una medida directa incluso cuando el sujeto está realizando una tarea concreta (Pascual-Leone et al., 1995).

A continuación, se detallan algunos de los parámetros más utilizados en la evaluación de la excitabilidad cortical en humanos y que son interés para los estudios presentados en esta tesis:

- Umbral motor (UM), puede ser evaluado como umbral motor en reposo (UMR) o umbral motor en activación (UMA). El UMR se define como la intensidad mínima, expresada como porcentaje del máximo poder de salida del estimulador, que puede producir un PME reproducible en un músculo en reposo de alrededor de 50 μ V pico-pico en al menos 5 de 10 pulsos de EMT (Rossini et al., 1994). UM refleja la excitabilidad de las membranas neuronales, la cual depende principalmente de la conductividad de los canales iónicos (Ziemann, 2013).

UMA se define como la intensidad mínima para producir un PME, también en al menos 5 de 10 pulsos de EMT, durante la contracción isométrica (aproximadamente el 20% de la fuerza máxima) del músculo diana. La respuesta esperada es de alrededor de 200 μ V pico-pico (Groppa et al., 2012).

- Potencial motor evocado (PME), es la respuesta motora producida por un pulso de EMT. Esta respuesta puede registrarse EMG y refleja el número de neuronas cortico-espinales activadas por EMT por una intensidad determinada (Ziemann, 2013). La morfología de la onda creada, su latencia y amplitud, pueden ser valoradas en

1.2. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

reposo o durante una contracción voluntaria (Groppa et al., 2012). Al realizar una contracción voluntaria se facilita la amplitud del PME y ésta es mayor (Hallett, 2007). El tamaño del PME proporciona información global de la entrada y salida cortico-espinal (Devanne, Lavoie, & Capaday, 1997), y por tanto del balance excitador/inhibidor sobre las neuronas cortico-espinales.

- La curva estímulo/respuesta. La amplitud del PME aumenta a medida que se aumenta la intensidad del estímulo de EMT (Groppa et al., 2012). La representación gráfica que se obtiene de la amplitud de los PME obtenidos a diferentes intensidades de estimulación, se conoce como curva de estímulo/respuesta. La relación entre amplitud de los PME y la intensidad de EMT es típicamente no lineal, con un gran aumento de la amplitud a intensidades ligeramente por encima del umbral motor, y alcanzando una fase de meseta a altas intensidades, lo que le proporciona una forma sigmoideal típica a la curva estímulo-respuesta (Möller, Arai, Lücke, & Ziemann, 2009). Existen diferencias en la forma de esta curva en función de la edad de los sujetos, en personas mayores se necesitan intensidades de estimulación más altas para lograr el PME máximo o para alcanzar la pendiente máxima de la curva (Pitcher, Ogston, & Miles, 2003).

- Periodo de silencio cortical (PSC). Es una pausa en la actividad electromiográfica que sigue al PME cuando el sujeto realiza una contracción motora voluntaria. Este tiempo transcurrido desde el inicio del PME hasta la reanudación de la de la actividad eléctrica puede durar hasta 200 y 300 ms (Groppa et al., 2012), además la duración del PSC se relaciona con la intensidad del estímulo. Los mecanismos que explican el PSC son multifactoriales y no están muy bien definidos (Terao & Ugawa, 2002). Se conoce que la fase inicial del PSC tiene un componente espinal y la última un componente cortical, mediados principalmente por inter-neuronas GABA-B (Cantello, Gianelli, Civardi, & Mutani, 1992; Werhahn, Kunesch, Noachtar, Benecke, & Classen, 1999), y por ello la duración de ese periodo se utiliza como un índice de la función de los mecanismos inhibitorios de la corteza cerebral. Estos circuitos inhibitorios son modulados por diversas áreas corticales y subcorticales que se proyectan hacia el área motora primaria (Orth & Rothwell, 2004).

- Periodo de silencio ipsilateral (PSI). Se trata de un parámetro que permite la evaluación de la inhibición transcallosa de M1. El PSI se obtiene mediante un pulso de EMT en la M1 durante la contracción (generalmente máxima voluntaria) de un músculo ipsilateral a la corteza motora estimulada, lo que produce una breve supresión de la actividad EMG de dicho músculo (Ferber et al., 1992; Wassermann, Fuhr, Cohen, & Hallett, 1991). Los valores del PSI están influenciados por la intensidad de la estimulación y el umbral motor (Li et al., 2007). El PSI comienza entre 30-40 ms después del pulso de EMT, suele evaluarse con una intensidad de estimulación entre el 80-95% de la máxima potencia del estimulador. La duración del PSI está entorno de 25 ms. Está mediado por el cuerpo calloso, mediante proyecciones excitadoras desde la corteza motora estimulada hacia inter-neuronas inhibitoras (GABA_B) de la corteza contralateral no estimulada pero que está voluntariamente activa (Ferber et al., 1992; Reis et al., 2008).

1.2.2 Estimulación magnética transcraneal en pacientes con Enfermedad de Parkinson

Se han publicado múltiples estudios que muestran como la EMT puede ser una herramienta útil para el estudio de la neurofisiología de la EP, en ellos se muestran las variaciones de los valores de excitabilidad cortical característicos de la patología (Cantello et al., 2002; Lefaucheur, 2005). Es característico en la EP un déficit en la inhibición intracortical en M1 (Lefaucheur, 2005).

Como la EP suele presentarse en edades avanzadas, además de presentar cambios característicos de la patología, pueden presentarse algunos cambios en los valores de la excitabilidad cortical asociados con la edad. Por ejemplo, las personas mayores presentan una mayor variabilidad en los PME; también la curva estímulo-respuesta en persona mayores es similar a la de personas jóvenes pero requiriéndose mayores intensidades de estimulación para llegar a la pendiente máxima de la curva (Groppa et al., 2012). Además es característico en la EP que las curvas de reclutamiento presenten mayor pendiente que la de las personas mayores sanas (Valls-Solé et al., 1994).

1.2. ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

De las medidas de excitabilidad cortical descritas anteriormente, los estudios con EMT en pacientes con EP destacan las siguientes características:

- En pacientes con EP puede ser complicado medir los umbrales motores debido a la dificultad en la completa relajación de los músculos y al temblor de reposo. La mayor parte de estudios indican que los umbrales motores de reposo no muestran alteraciones significativas en comparación con personas sanas (Cantello et al., 2002; Lefaucheur, 2005). Sin embargo, hay estudios que indican el UM puede verse disminuido (i.e., mayor excitabilidad) en el lado afectado especialmente en EP rígidos (Cantello et al., 1992). El UMA también es normal en pacientes con EP (Ellaway, Davey, Maskill, & Dick, 1995), sin embargo es más variable que en personas sanas, probablemente relacionado con la dificultad de mantener una contracción mantenida (Cantello, Tarletti, Varrasi, Cecchin, & Monaco, 2007).

- En reposo los estímulos de intensidad similar en relación con el umbral del sujeto producen un PME mayor en pacientes con EP en comparación con personas sanas (Eisen, Siejka, Schulzer, & Calne, 1991); esto parece estar relacionado con una sobreactivación del sistema motor cortical en reposo que podría estar relacionado con la rigidez (Lefaucheur, 2005). Sin embargo, en la contracción voluntaria se observa una facilitación menor de la amplitud del PME, lo que indica que el control de la excitabilidad del sistema motor está alterado en pacientes con EP con una pobre activación de la salida motora durante la contracción (Valls-Solé et al., 1994).

- Como se ha descrito, el PSC puede emplearse como un índice de la función de los mecanismos inhibitorios de la corteza cerebral. En el caso de la EP el PSC es más corto si se compara con en sujetos sanos a similares intensidades (relativas a los umbrales) de estimulación, lo que corrobora la alteración en la inhibición en este tipo de pacientes (Groppa et al., 2012). El PSC tiende a normalizarse con el tratamiento con L-Dopa (Ziemann, Tergau, Bruns, Baudewig, & Paulus, 1997).

- El PSI en pacientes con EP es más corto en pacientes con EP sin medicación comparado con controles sanos (Spagnolo et al., 2013).

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

El efecto de la medicación dopaminérgica de la EP, el empleo de terapias quirúrgicas como la ECP, o de protocolos de neuro-rehabilitación basado en la práctica motora (Robles-García et al., 2016), pueden modificar los parámetros anteriormente comentados, produciendo cambios hacia valores más similares a sujetos sanos de su misma edad (Lefaucheur, 2005).

1.3 MOVIMIENTO DE ALCANCE

1.3.1 Descripción del movimiento de alcance

El movimiento de alcance forma parte de múltiples AVD's, por lo que ha sido un clásico objeto de estudio en el control motor humano. Destacan las aportaciones realizadas en la década de los 80 por el neurofisiólogo francés Marc Jeannerod (Biguer, Jeannerod, & Prablanc, 1982; Jeannerod, 1999; Jeannerod, 1990b). En sus estudios se define el movimiento de alcance como el transporte de la mano hacia un objeto. Este movimiento se ha caracterizado fundamentalmente por la velocidad de la muñeca, y puede enlazarse con el movimiento de agarre de un objeto .

Por lo tanto, el movimiento de alcance se define como la proyección del brazo y de la mano hacia un objeto próximo. La mano se coloca en la posición y orientación en el espacio adecuada para permitir la interacción con el entorno y así alcanzar un determinado objetivo (Jeannerod, 1990a). Resulta un elemento común en múltiples AVD's al combinarlo con otras habilidades, como la prensión, por ejemplo para el alcance de objetos en el espacio próximo como coger una taza de leche, o para otras acciones como por ejemplo para encender una luz, pulsar un botón o interactuar con una pantalla táctil (Carr & Shepherd, 2010).

La ejecución del movimiento de alcance está condicionada por elementos como la dominancia lateral del sujeto, la ubicación espacial del objetivo en relación al hemicuerpo, o la presencia de información previa que permita programar el movimiento. Este movimiento requiere la coordinación de diferentes articulaciones e implica integraciones visomotoras complejas. En función de la localización del objetivo se necesitarán ajustes posturales diferentes y, por lo tanto, también las articulaciones implicadas pueden variar. Si el objeto se encuentra en el espacio peri-personal los elementos esencialmente implicados en el movimiento de alcance son el hombro, el codo, la muñeca, el antebrazo y la mano. Si el movimiento se encuentra a mayor distancia, además de la participación de estas articulaciones toman mayor protagonismo los movimientos del tronco para llegar a alcanzar el objeto, y los movimientos de otras articulaciones, como el codo, se reducen (Dean & Shepherd, 1997; Dean, Shepherd, & Adams, 1999).

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

Los movimientos de la cabeza y de los ojos tienen un papel importante para la coordinación de este movimiento. La visión es fundamental para la localización del objetivo y para obtener información relacionada con él, sobre todo la distancia y orientación con respecto al cuerpo (Biguer et al., 1982). Si el movimiento se realiza a oscuras será menos preciso y más lento (Myall, MacAskill, Anderson, & Jones, 2008). Las características del objetivo (tamaño y forma), su posición, la localización con respecto al cuerpo afectan a las características del movimiento, y conllevan ajustes de los movimientos del brazo y de la mano para la correcta realización del movimiento (Biguer et al., 1982; Paulignan, Jeannerod, MacKenzie, & Marteniuk, 1991; Pryde, Roy, & Campbell, 1998). A su vez estos ajustes deben coordinarse en una acción global de movimiento. La organización de estos procesos se detalla en dos fases como elementos clave del movimiento de alcance:

a- Localización visual del objetivo, lo que requiere de la coordinación de los movimientos de la cabeza y los ojos y es fundamental para “guiar” los movimientos de la mano. Cuando el objetivo está en espacio visual central normalmente participan únicamente los movimientos de los ojos. Sin embargo, cuando el objetivo está en el espacio visual periférico se incluyen también movimientos de la cabeza coordinados con la visión (Biguer et al., 1982; Sarlegna & Sainburg, 2009).

b- La fase propia de la acción, movimiento de alcance. En esta fase se incluyen el transporte de la mano y el brazo en el espacio hacia el objetivo, así como el control postural (Jeannerod, 1999).

1.3.1.1 Movimiento de alcance como un movimiento balístico

El movimiento de alcance puede realizarse a diferentes velocidades, cuando se realiza a gran velocidad se considera un movimiento balístico (Fattori et al., 2009; Karniel & Inbar, 1997). Los movimientos balísticos se caracterizan por altas tasas de disparo neuronal, tiempos de contracción breves y altas tasas de desarrollo de la fuerza (Zehr & Sale, 1994).

El movimiento de alcance a máxima velocidad ha sido ampliamente estudiado (D'Avella, Portone, Fernandez, & Lacquaniti, 2006; Whitney, Westwood, & Goodale, 2003), sobre todo, en paradigmas de tiempo de reacción (TR) (Biguer et al., 1982; Busan,

1.3. MOVIMIENTO DE ALCANCE

Monti, Semenic, Pizzolato, & Battaglini, 2009; Favilla, 2006). Este tipo de movimientos muestran un patrón de activación muscular característico en los registros EMG; a continuación, se detallan algunos aspectos que pueden ser estudiados:

- Los movimientos balísticos se caracterizan por la actividad alternada de ráfagas de los músculos agonistas y antagonistas, como sucede en el movimiento de alcance. Esto se conoce como patrón trifásico; incluye, una secuencia de activación muscular del agonista (AG1), antagonista (ANT) y de nuevo el agonista (AG2) (Jeannerod, 1990a). La primera ráfaga agonista proporciona la fuerza impulsiva necesaria para el inicio del movimiento (AG1), mientras que la actividad antagonista proporciona la fuerza de frenado para detener la extremidad (ANT). En ocasiones, es necesaria una segunda ráfaga agonista para llevar la extremidad a la posición final (AG2). Este patrón trifásico no se activa como una sola entidad, cada ráfaga tiene su propia activación (Irlbacher, Voss, Meyer, & Rothwell, 2006).

- Curiosamente, al analizar con detalle la actividad EMG de los movimientos balísticos se observa que el primer cambio que se presenta no es un aumento en la actividad del músculo agonista, sino una disminución que ocurre 40-50 ms antes de la primera activación agonista, esto es lo que se conoce como el periodo de silencio pre-movimiento (PS_PM). Este periodo se produce, generalmente, cuando un movimiento balístico se realiza tras una contracción débil sostenida, la descarga del músculo agonista presenta una pausa repentina antes de que se inicie el movimiento. Este periodo solo se observa en movimientos balísticos y voluntarios y se observa únicamente en el músculo agonista (Aoki, Tsukahara, & Yabe, 2002; Conrad, Benecke, & Goehmann, 1983). Durante el PS_PM se produce un aumento de la inhibición intracortical en M1, mientras que la excitabilidad espinal aumenta, para que la posterior desinhibición cortical alcance las motoneuronas espinales con un mayor nivel de excitabilidad, y por tanto aumentando la sincronización y tasa de descarga de la unidades motoras con lo que el movimiento se realiza más rápidamente (Aoki et al., 2002; Conrad et al., 1983).

Se considera que los movimientos rápidos hacia un objetivo fijo están compuestos por uno o varios sub-movimientos, cada uno pre-programado y generado por modelos

internos distintos. El primero de ellos se conoce como sub-movimiento primario que posteriormente puede ir acompañado de otros sub-movimientos con el objetivo de retroalimentación o adaptar las características del movimiento a imprevistos, estos últimos se conocen como sub-movimientos secundarios o correctivos (Myall et al., 2008). La curva de velocidad del movimiento se verá afectada por la presencia de estos sub-movimientos dando lugar a una desviación del perfil de velocidad típica (Harris & Wolpert, 1998). La presencia de dichos sub-movimientos dependen de si el movimiento de alcance es balístico o no, dado que en los movimientos balísticos dicha corrección mediante sub-movimientos no es posible (Schmidt & Lee, 2011).

1.3.2 Control cortical del movimiento de alcance

En las acciones dirigidas a objetivos, como el movimiento de alcance, es importante distinguir dos fases, la fase de localización del objetivo en el que participa fundamentalmente el sistema visual, y la fase propia de la acción y ejecución del movimiento. El control cortical de este movimiento incluye una red neuronal muy extensa, abarcando principalmente estructuras de la corteza frontal y parietal (Kalaska, Scott, Cisek, & Sergio, 1997).

El control del movimiento de alcance se puede dividir en varios procesos clasificados en tres categorías principales. La primera es la percepción, proceso a través del cual se recoge la información relativa del entorno que rodea a la persona para obtener una representación del mismo, para el caso del movimiento de alcance podría ser la localización del objeto. El siguiente proceso incluye varios pasos como el análisis de la acción, la toma de decisiones que incluye la elección entre varias respuestas posibles para el movimiento de alcance. El último proceso es la acción motora que se implementa mediante las contracciones musculares necesarias para producir una determinada respuesta motora (Cisek & Kalaska, 2010). Clásicamente se ha considerado que procesos como la toma de decisiones se realizan separados del componente motor pero los estudios actuales muestran que se realizan de manera simultánea, incluso en algunos casos participan las mismas estructuras de control (Cisek & Kalaska, 2005).

1.3. MOVIMIENTO DE ALCANCE

1.3.2.1 Principales estructuras implicadas en el control cortical del movimiento de alcance

La red que controla el movimiento de alcance incluye varias estructuras. En primer lugar la corteza parietal posterior recibe información de las áreas visuales a través de la vía dorsal (Galletti, Kutz, Gamberini, Breveglieri, & Fattori, 2003) y genera las representaciones de los ojos, la cabeza y el cuerpo necesarias para una planificación visuomotora inicial (Kalaska et al., 1997), función compartida con M1 y otras áreas (Battaglia-Mayer, Caminiti, Lacquaniti, & Zago, 2003).

El control de la ejecución de los movimientos de la mano, implica la actividad neuronal entre regiones de la corteza parietales, la corteza pre-motora y M1. Las regiones parietales parecen estar implicadas en la representación del cuerpo en el entorno y la representación inicial de acciones motoras potenciales (Busan, Monti, et al., 2009). La corteza pre-motora y M1 trabajan conjuntamente en la selección de la acción motora e implementan los detalles de la acción (Kalaska et al., 1997).

Descripciones más actuales del control del movimiento de alcance consideran esta red más amplia incluyendo en este primer paso un proceso de toma de decisiones para la selección de la acción, identificación de la necesidad de ejecutar una acción planteada, que se produce simultáneamente a la planificación del movimiento. En estos dos pasos, la toma de decisiones y la planificación del movimiento, intervienen la corteza prefrontal y el área motora suplementaria (Cisek & Kalaska, 2010).

El siguiente paso es la selección de la acción y la generación de órdenes motoras específicas del movimiento, intervienen la corteza pre-motora dorsal, M1 y la conocida como región de alcance parietal, una sub-región de la corteza parietal posterior. Tras la selección de la mejor acción para lograr el objetivo, el plan motor pasa una verificación final regulada por sub-regiones de la corteza prefrontal, área motora suplementaria, ganglios basales, corteza premotora dorsal, M1 y corteza parietal posterior, en este momento si se produce algún cambio en el ambiente externo puede modificarse y adaptarse la acción seleccionada (Cisek & Kalaska, 2005; Mirabella, 2014). Posteriormente, una vez que se ha realizado esta última evaluación, la información se proyecta desde la corteza parietal posterior a la corteza premotora dorsal (CPd) y finalmente a M1 encargadas de implementar el programa motor de la acción a través de la cual se activan los músculos específicos que se encargan de realizar el movimiento de

alcance (Kalaska et al., 1997; Karl & Whishaw, 2013). Con el objetivo de refinar el movimiento esta información también se envía al cerebelo y GB que envían una actualización del plan de movimiento a la corteza motora y tronco cerebral (Sabes, 2000).

Además, un elemento importante a tener en cuenta en el control del movimiento de alcance es la implicación de los hemisferios en el movimiento. Se ha demostrado que el hemisferio contralateral es el encargado del control visuomotor del movimiento. La corteza parieto-occipital izquierda parece tener una mayor implicación independientemente de la mano ejecutante ya que contiene el área visual V6 y V6A, fundamentales en el control del movimiento de alcance. Estudios con EMT en una tarea de tiempos de reacción analizaron la implicación del hemisferio ipsilateral en la planificación del movimiento de alcance. La EMT empleada era de pulso simple y se aplicó en 4 puntos de la corteza parietal y occipital, los resultados mostraron que el hemisferio ipsilateral tiene una mayor implicación en la planificación del movimiento, ya que los resultados muestran un aumento del tiempo de reacción con la estimulación (Busan, Jarmolowska, et al., 2009). Los resultados de este estudio apoyan la existencia de representaciones ipsilaterales específicas de la planificación del movimiento de alcance en la corteza parieto-occipital.

1.3.2.2 Áreas V6 y V6A en el movimiento de alcance

Existen dos áreas fundamentales en la descripción del control del movimiento de alcance, el surco parieto-occipital contiene las áreas V6 (área visual) y V6A (área visuomotora) que tienen funciones distintas pero ambas dentro de una red enfocada a la integración sensorio-motora del movimiento de alcance y prensión.

Estas áreas han sido ampliamente estudiadas en los primates no humanos desde la década de los noventa y en los últimos años, gracias a los estudios de neuroimagen, han sido identificadas en su homólogo en humanos mostrando posiciones anatómicas y propiedades funcionales similares a los datos reportados en primates. V6 procesa las señales visuales para extraer información acerca de la distancia relativa de los objetos proporcionando una ubicación espacial del mismo probablemente con el fin de actuar sobre ellos o para evitarlos. Esta área no está directamente implicada en el movimiento del brazo. Esta información se transmite a V6A que participa en la organización de los

1.3. MOVIMIENTO DE ALCANCE

movimientos de las manos y los ojos necesarios para alcanzar objetos estáticos o en movimiento en el entorno (Pitzalis, Fattori, & Galletti, 2015). Tanto en el primate no humano como en humanos hay dos sectores dentro de V6A, la ventral (V6Av), bordeando V6, más sensible al análisis visual de la fase de transporte en el movimiento de prensión, y dorsal (V6Ad), que tiene menos sensibilidad a la estimulación visual y una mayor participación en el control motriz, en la parte final del movimiento de la mano (Gamberini, Galletti, Bosco, Breveglieri, & Fattori, 2011). Algunas neuronas de alcance muestran diferentes frecuencias de disparo en función de la posición del brazo en el espacio, otras no descargan durante el alcance y únicamente se activan en la fase de agarre. V6A está directamente conectado con la corteza premotora (Galletti et al., 2003).

1.3.3 Envejecimiento y movimiento de alcance

Las características propias del envejecimiento fisiológico dan lugar a una serie de cambios que pueden afectar al rendimiento motor general, afectando a la ejecución de los movimientos en las AVD's, y también en movimientos concretos como el movimiento de alcance.

Las personas mayores muestran una mayor duración del movimiento de alcance causado, entre otras, por presentar un mayor tiempo de reacción (TR) (Amrhein, Stelmach, & Goggin, 1991). Además necesitan de mayores ajustes en la trayectoria del movimiento para alcanzar un objetivo (Sarlegna & Sainburg, 2009), presentan dificultades en el control de retroalimentación durante el movimiento, y en las estrategias de anticipación (Carnahan, Vandervoort, & Swanson, 1998). Weir y cols. 1998 observaron que los sujetos mayores presentaban un mayor tiempo de deceleración en el movimiento de alcance y un mayor tiempo de reacción, debido a las dificultades en la planificación de los movimientos complejos (Weir, Mallat, Leavitt, Roy, & Macdonald, 1998).

1.3.4 Enfermedad de Parkinson y movimiento de alcance

En el caso de la EP además de las características propias del envejecimiento fisiológico normal, ya que se trata de una patología que afecta fundamentalmente a personas mayores, se presentan déficits específicos de la patología. Por ejemplo, la

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

dificultad en secuenciación de los componentes del movimiento (Benecke et al., 1987) o la ejecución de programas motores complejos (Harrington & Haaland, 1991; Weiss, 1997) tienen un impacto evidente en el movimiento de alcance. En acciones complejas, la coordinación de los diferentes componentes que la integran se encuentra alterado en la EP (Agostino, Berardelli, Currà, Accornero, & Manfredi, 1998; Alberts, Saling, Adler, & Stelmach, 2000; Gentilucci & Negrotti, 1999).

La bradicinesia se acompaña de una dificultad en la habilidad de modulación de la actividad muscular durante la proyección del miembro (Kelly & Bastian, 2005); sin embargo la hipometría, disminución en la amplitud de los movimientos, dado que los sujetos tienen un objetivo explícito a alcanzar, es difícilmente observable durante esta tarea (Ghilardi et al., 2000). Se sabe que los sub-movimientos primarios en los EP son hipométricos, afectando a la duración total del movimiento de alcance cuando se produce a velocidad lenta (Myall et al., 2008).

Desde un punto de vista de análisis de los registros EMG, el patrón trifásico característico de los movimientos balísticos (como el de alcance a máxima velocidad) se encuentra alterado en pacientes con EP, volviéndose más polifásico (Hallett & Khoshbin, 1980).

Entre los estudios en los que se analiza el movimiento de alcance en EP destaca el estudio de Majsak en 1998. El movimiento consistía en el alcance hacia una pelota bajo dos condiciones; una en la que la pelota no se movía, y otra con la pelota en movimiento. Los resultados mostraron que los sujetos controles sanos ejecutan de una forma muy similar en ambas condiciones. Sin embargo, los EP ejecutaban más rápidamente con la pelota en movimiento. Ello sugiere que el hecho de que se proporcione una información visual dinámica (pelota en movimiento), puede ayudar a la ejecución del movimiento de alcance. Por otra parte, los resultados apuntan a que los orígenes de la bradicinesia reside en la incapacidad de los EP para aumentar la velocidad del movimiento cuando es autogenerado, y no en respuesta a estímulos externos (Majsak, Kaminski, Gentile, & Flanagan, 1998). Por último, cabe destacar que los movimientos de alcance tienen una buena respuesta a la medicación anti-parkinsoniana (Kelly & Bastian, 2005; Kelly, Hyngstrom, Rundle, & Bastian, 2002).

1.3. MOVIMIENTO DE ALCANCE

1.3.5 El tiempo de reacción en el movimiento de alcance

La medida del TR ha sido una variable frecuentemente analizada en múltiples estudios de psicología básica y aplicada, en el estudio de los modelos de procesamiento como la memoria o la resolución de problemas (Morin, Derosa, & Stultz, 1967; Yokoyama, Onoe, & Watanabe, 2004). Genéricamente se define como el intervalo de tiempo que transcurre desde la presentación de un estímulo hasta que se inicia la ejecución motora por parte del sujeto (Bhabhor et al., 2013; Woods, Wyma, Yund, Herron, & Reed, 2015). Se considera una medida del procesamiento neural central previo al movimiento (Pullman, Watts, Juncos, & Sanes, 1990). Proporciona información sobre la planificación previa al movimiento, también un buen indicador de la velocidad y de la efectividad en la toma de decisiones (Hoyer & Bastian, 2013).

Generalmente, se establecen tres condiciones que componen los estudios de tiempos de reacción (Miller & Low, 2001):

- Tiempo de reacción simple: se presenta un estímulo para una única respuesta posible. Se le indica a un sujeto que debe responder ante un solo estímulo, generalmente una luz o un sonido. En este tipo de TR es posible la selección de la respuesta antes del inicio del estímulo.
- Tiempo de reacción de reconocimiento o en inglés *go/no go*: se presentan dos tipos de estímulos, uno tiene asociado la ejecución de una respuesta, el otro la no ejecución de la respuesta. Por ejemplo, el sujeto debe apretar un botón cuando se ilumina una luz roja y no debe apretarlo si se ilumina una luz azul.
- Tiempo de reacción complejo o de respuesta múltiple: se presentan varios estímulos, cada uno con una respuesta asociada. La selección de la respuesta antes del estímulo no es posible (Kutukcu, Marks, Goodin, & Aminoff, 1999; Welford, 1980).

La duración del TR variará en función de cada una de estas variedades. Las diferencias en su duración del TR entre las tres variedades se centra principalmente de la duración de la fase de procesamiento de la información y selección de la respuesta (Miller & Low, 2001). También dependerá del paradigma utilizado y de la forma en la que se obtiene la medición del TR, obteniendo el dato a partir del análisis EMG del músculo que realiza la acción o de una evaluación mecánica, como pulsar un botón. En

estudios recientes la media de los TR simple evaluado mecánicamente varía ampliamente, desde 233 ms a 400 ms (Woods et al., 2015).

En general, el TR refleja la cantidad total de tiempo consumido por ambos procesamientos, perceptivo y motor, requerido para planificar una acción en respuesta a una señal sensorial (Salinas, Scerra, Hauser, Costello, & Stanford, 2014; Wong, Haith, & Krakauer, 2015).

1.3.5.1 Medición del tiempo de reacción

La medición de los TR se ha realizado con sistemas de registro muy diferentes. Independientemente del material utilizado el esquema de los elementos que componen el estudio del TR siempre es el mismo (ver figura 1.3). Primero, la mayor parte de los estudios de TR incluyen una señal de alerta, permitiéndole realizar una preparación a la reacción solicitada. A esta le sigue una señal de respuesta, generalmente una luz que funciona como estímulo al que el sujeto debe reaccionar controlándose el tiempo transcurrido hasta el inicio del movimiento, la respuesta motora del sujeto. Proporcionar información previa sobre los parámetros del movimiento a realizar reduce los TR (Mirabella, Pani, & Ferraina, 2008).

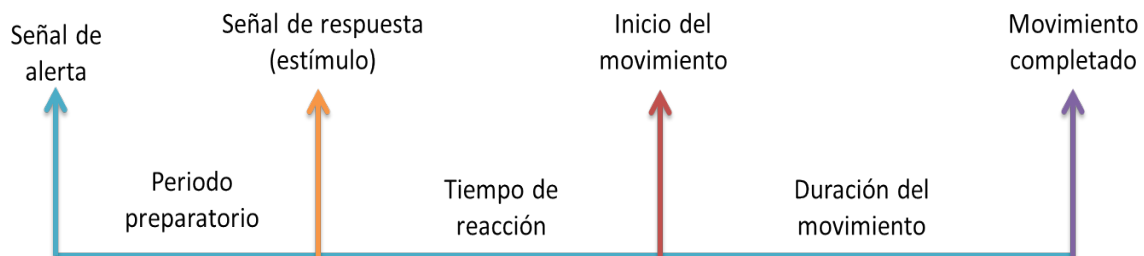


Figura 1.3. Principales componentes del estudio del tiempo de reacción en un movimiento completo. Se representan la señal de alerta, generalmente el sonido de un zumbador, la señal de respuesta que es el estímulo dado al sujeto para el inicio del movimiento, el tiempo de reacción hasta el inicio del movimiento y finalmente se representa la duración del movimiento hasta que se completa el mismo.

El registro del TR puede fragmentarse en dos componentes, parte pre-motora y parte motora de la respuesta (Botwinick & Thompson, 1966). El componente pre-motor se corresponde con el periodo desde la presentación del estímulo hasta el inicio de la activación eléctrica de los músculos implicados en el movimiento, también llamado

1.3. MOVIMIENTO DE ALCANCE

tiempo de reacción pre-movimiento (TR_PM) o tiempo pre-motor. La parte motora iría desde este momento hasta el inicio del movimiento observable (Boisgontier, Wittenberg, Fujiyama, Levin, & Swinnen, 2014).

Un elemento importante en el estudio del TR son los registros EMG ya que nos permite conocer el momento exacto en el que se activan los músculos y de qué manera lo hacen. Son numerosos los estudios en los que se analizan los tiempos de reacción con EMG, la mayoría concluyen que es válido y fiable incluso en pacientes con alguna patología neurológica como puede ser la EP (Kutukcu et al., 1999).

1.3.5.2 Factores que afectan al tiempo de reacción

Existen diferentes factores que pueden afectar a la duración total de los TR. A continuación, se detallan algunos de ellos:

Factores de la Tarea

- ***Número de alternativas de respuesta al estímulo***

Este proceso ha sido explicado en 1952 por Hick, que analizaba la relación entre el número de alternativas de movimiento y el tiempo necesario para realizar la respuesta; la explicación para dicho fenómeno hoy en día se conoce como la ley de Hick. Según esta ley cuanto mayor sea el número de alternativas en una situación dada, más largo será el tiempo necesario para decidir la respuesta a realizar (ver figura 1.4) (Hick, 1952). Esta ley es aplicable en las tareas de movimiento de alcance (Donders, 1969; Gottsdanker & Shragg, 1985).

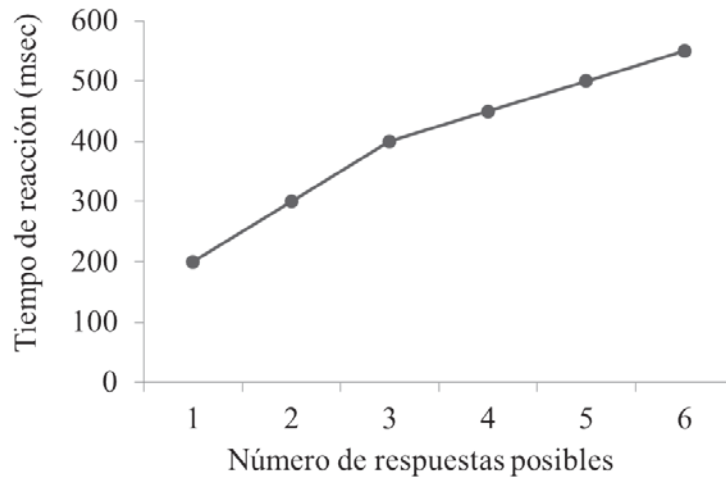


Figura 1.4. Relación entre el número de alternativas de respuesta y el tiempo de reacción explicado con mediante la ley de Hick. A medida que aumentan las alternativas de respuesta aumentan los tiempos de reacción (Hick, 1952).

- ***El periodo preparatorio***

El periodo preparatorio es el tiempo entre la señal de alerta y la señal de respuesta. La variación en este intervalo afecta al TR. Los TR son más cortos cuando se proporciona un periodo preparatorio corto y estable (Bertelson & Boons, 1960). La mayor parte de los estudios de TR contienen procedimientos diseñados específicamente para que el participante no se anticipe al inicio del estímulo; la variación del periodo preparatorio puede ser uno de ellos (Bloxham, Dick, & Moore, 1987).

- ***Lateralidad de las respuestas***

El TR también puede estar influenciado por la lateralidad de las respuestas. El alcance puede realizarse mediante movimientos a objetivos ipsilaterales al brazo que ejecuta, o con movimientos contralaterales. Se conoce que las reacciones son más rápidas en los movimientos ipsilaterales en comparación con los contralaterales (Mirabella et al., 2008).

- ***Edad***

Los TR se van reduciendo desde la infancia hasta la veintena, posteriormente existe un enlentecimiento generalizado con la edad (Deary & Der, 2005). Un estudio reciente muestra un aumento de TR simple (Woods et al., 2015) y un aumento de su variabilidad (aumento de coeficiente de variabilidad (CV)) con la edad. Otro estudio muestra como las personas mayores de 60 años tienen TR mayores que las personas jóvenes y que

1.3. MOVIMIENTO DE ALCANCE

además esta característica se acentúa en las tareas de TR complejo (Dykiert et al., 2012). Otros estudios longitudinales describen que el TR se vuelve lento y más variable con la edad, además se cometen más errores, tanto para estímulos respuesta de naturaleza auditiva como visual (Fozard, Vercryssen, Reynolds, Hancock, & Quilter, 1994). El incremento de los TR con la edad parece no ser lineal, dado que algunos estudios indican que los TR aumentan muy lentamente hasta los 50 años, incrementándose notablemente su duración hacia los 60 y 70 años (Luchies et al., 2002; Welford, 1977).

- **Sexo**

Algunos estudios muestran diferencias en los tiempos de reacción de varones y mujeres; esencialmente indican que las mujeres cometen menos errores, si bien son más lentas y la duración de sus respuestas es más variable (Deary & Der, 2005).

1.3.5.3 El tiempo de reacción y la duración del movimiento de alcance en personas con Enfermedad de Parkinson

Mark Hallett considera que las alteraciones del TR en pacientes con EP son una manifestación de la acinesia y las de la duración del movimiento (DM) se relacionan con la bradicinesia (Hallett, 1990). Tanto el TR como la DM están alterados en EP, ambos se encuentran aumentados si se comparan con sujetos sanos. No está muy claro si la afectación de los TR está relacionado con el estadio de desarrollo de la patología, ya que algunos estudios muestran que conforme avanza la enfermedad los TR son mayores y otros estudios no consideran esta relación, pero en todos los casos los pacientes siempre son más lentos que los sujetos sanos y se muestran mayor alteración en el lado más afectado (Zappia, Montesanti, Colao, & Quattrone, 1994). Se considera que el TR y la DM son marcadores fisiológicos objetivos que pueden emplearse como indicadores de la función motora en pacientes con EP (Ward, Sanes, Dambrosia, & Calne, 1983).

En 1925 Wilson fue el primero en obtener mediciones cuantitativas que muestran que los pacientes con EP presentan alteraciones en la iniciación y ejecución de los movimientos (Wilson, 1925). Los síntomas cardinales de la EP que afectan directamente a los tiempos de reacción son fundamentalmente la bradicinesia/acinesia y la rigidez (Lee, 1989). Los estudios de TR en pacientes con EP pueden ayudarnos a comprender los mecanismos subyacentes de estos síntomas, sobre todo de la bradicinesia y acinesia.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

Las personas con EP muestran alteraciones más evidentes en los TR complejos que en los simples (Kutukcu et al., 1999) y en la fase OFF de la medicación (Pascual-Leone et al., 1994). En tareas que implican mayor procesamiento cognitivo (TR complejo) el enlentecimiento en el TR de los pacientes es mayor debido al deterioro cognitivo que sufren (Montgomery, Nuessen, & Gorman, 1991). Los TR se acortan si al estímulo-respuesta le precede una señal de alerta, la capacidad para beneficiarse de la presencia de una señal preparatoria está intacta en pacientes con EP (Bloxham et al., 1987).

Algunos autores sugieren que las alteraciones de los TR en pacientes con EP se debe a un déficit en la pre-programación del movimiento (Evarts, Teräväinen, & Calne, 1981; Sheridan, Flowers, & Hurrell, 1987), otros inciden más en los mecanismos perceptivos (Kutukcu et al., 1999).

Pascual-Leone y cols. realizaron estudios con EMT en el TR en personas sanas y comprobaron cómo los pulsos de EMT simple reducen el TR simple ante estímulos visuales, acústicos y somatosensoriales (Pascual-Leone et al., 1992) y que la reducción es mayor en EP que en controles sanos (Pascual-Leone et al., 1994), esta observación llevó a los investigadores a afirmar que la EMT repetitiva en los EP puede mejorar sus rendimiento, e iría en contra del déficit perceptivo como causa del enlentecimiento del TR en la EP.

1.4 OBSERVACIÓN DE MOVIMIENTOS DURANTE LA PROPIA EJECUCIÓN DE UNA ACCIÓN

En la actualidad se están desarrollando investigaciones sobre posibles intervenciones rehabilitadoras basadas en la observación de un movimiento o una acción. El mecanismo subyacente que podría explicar los efectos terapéuticos de este tipo de aprendizaje no se conocen con exactitud, si bien una corriente importante vincula dicha interacción al sistema de neuronas espejo (SNE) (Buccino, 2014).

1.4.1 El sistema de neuronas espejo

Se conoce que durante la observación de una acción realizada por otra persona se produce la activación de los circuitos neuronales también activos durante la ejecución voluntaria del mismo movimiento. Parte esencial de este mecanismo se atribuye al SNE (Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008). El SNE es como un conjunto de conexiones parieto-frontales compuesto con 2 nodos esenciales: el lóbulo parietal inferior (LPi) y el área premotora ventral (PMv), parte opercularis de giro frontal inferior (Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008; Rizzolatti, Cattaneo, Fabbri-Destro, & Rozzi, 2014). Estas estructuras se caracterizan por contener neuronas que se activan durante la observación y la ejecución de movimientos; además parecen existir una selectividad para la respuesta neuronal en estas áreas en función de la tarea observada (Gallese, Fadiga, Fogassi, & Rizzolatti, 2009; Rizzolatti et al., 2014). En sentido estricto estas estructuras son el núcleo del SNE. Se cree que son esenciales en funciones cognitivas como el reconocimiento de las acciones, la imitación motora o en respuestas emocionales como la empatía (Adolphs, 2003; Iacoboni, 2005; Rizzolatti & Craighero, 2004; Umiltà et al., 2001). Esta red funcional recibe input de otras estructuras, y se comunica con áreas que también manifiesta actividad durante la ejecución y observación de las acciones, si bien no forman parte del SNE en sentido estricto. Por ejemplo, el LPi recibe información desde surco temporal superior (STS) que a su vez recibe información desde las cortezas visuales. Algunos estudios han evaluado la cronología de la actividad en dichas áreas durante la observación de movimientos, e indican una activación de áreas visuales, posteriormente del STS, el LPi, la corteza PMv, y finalmente la M1. M1, sin ser parte del SNE, forma también parte de un conjunto de estructuras que presentan actividad tanto durante la

ejecución como la observación de las acciones, y podrían activarse como una preparación del movimiento; también se incluyen entre estas estructuras la corteza premotora dorsal, la parietal superior, el AMS, y pre-AMS (ver figura 1.5).

También hay otras áreas que en las que sus neuronas responden durante la ejecución y observación de los movimientos, como la corteza somatosensorial primaria (S1) o el giro temporal medio; estas estructuras, por su papel de integración sensitivo-motora, podrían activarse durante la ejecución de los movimiento de cara la realización se predicciones sensoriales y la preparación de posibles movimientos en respuesta a los movimientos observados (Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008; Iacoboni et al., 2012; Pineda, 2008). No ha sido hasta los últimos años que se ha prestado atención a los mecanismos compensatorios que pudiesen evitar la ejecución involuntaria de movimientos producto de la activación del SNE (Arias, Robles-García, Espinosa, et al., 2014a); nuestro grupo de investigación ha sido pionero en la caracterización temporal de dicho mecanismo en humanos.

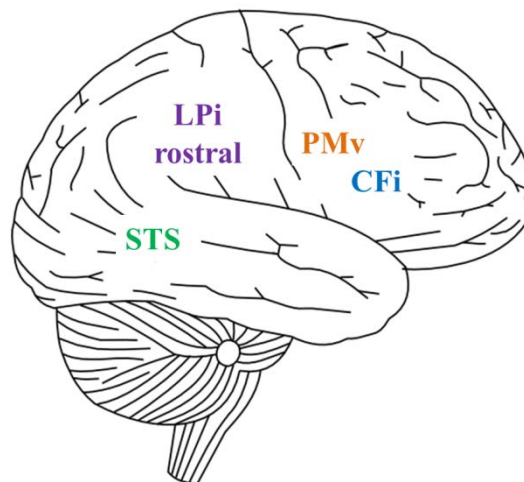


Figura 1.5. Esquema general del sistema de neuronas espejo. En verde se muestra la principal vía de entrada visual, el surco temporal superior (STS). En la red frontoparietal se encuentran la parte rostral de la convexidad del lóbulo parietal inferior (LPI rostral), área premotora ventral (PMv) y la circunvolución frontal inferior (CFi) que integran las áreas que componen el SNE en humanos.

Desde una perspectiva histórica las neuronas espejo fueron descubiertas por casualidad por el equipo de Rizzolatti en la Universidad de Parma (Italia) durante la

1.4. OBSERVACIÓN DURANTE LA EJECUCIÓN DE UNA ACCIÓN

realización de estudios sobre la actividad neuronal de un primate despierto mientras ejecutaba diversas tareas motoras, como el alcance y agarre de objetos (Rizzolatti et al., 1987). Estas neuronas se identificaron originalmente en el área F5 (homólogo del área pre-motora ventral humana) (di Pellegrino, Fadiga, Fogassi, Gallese, & Rizzolatti, 1992a; Gallese et al., 2009; Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & Fogassi, 1996), y fueron observadas posteriormente también en el lóbulo parietal inferior (Buccino et al., 2001; Fogassi et al., 2005; Rizzolatti, Fogassi, & Gallese, 2001).

Años después, tras el descubrimiento de estas neuronas en los primates, y valorando la posible implicación que éstas podían tener en diferentes procesos cognitivos en humanos, se realizaron diferentes estudios con el objetivo conocer si existía el homólogo del SNE en humanos e identificar sus posibles funciones (Fadiga, Craighero, & Olivier, 2005). Estudios con pruebas neurofisiológicas y de neuroimagen mostraron evidencias de la existencia de neuronas espejo en humano en la corteza premotora ventral fundamentalmente, mostrándose su existencia también en otras áreas como el LPI (Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008).

1.4.1.1 Función del sistema de neuronas espejo en humanos

Los estudios en humanos indican propiedades del SNE que no existen en los primates y que juegan un papel importante en la capacidad para imitar acciones. La imitación se define como el proceso en el cual el observador ve una acción motora con características similares a un evento motor presente en su repertorio motor, y este es capaz de repetirlo (Rizzolatti, 2005).

Una de las funciones atribuidas al SNE es facilitar el aprendizaje sensoriomotor sin mediación de procesos cognitivos conscientes. De tal modo, el SNE podría estar implicado en mecanismos responsables de la imitación neonatal (Meltzoff & Moore, 1977) que se produce únicamente en los primeros meses de vida.

Esta imitación innata y automática de los primeros meses de vida facilitaría el aprendizaje y se produciría por activación directa del SNE. Posteriormente, probablemente como consecuencia del desarrollo de otros mecanismos de aprendizaje, el SNE se activa de forma indirecta. De tal modo, la observación de una acción desencadena la representación motora de esa acción, pero no se activa automáticamente, si no que la acción se integra en el repertorio motor del observador

para su posterior utilización (Iacoboni, 2005). Asimismo, el SNE parece estar implicado en la preparación y ejecución de una acción, o la observación e imitación de la misma acción (Buccino et al., 2001; Gallese et al., 2009). Por esta razón, se considera que tiene un papel importante en la comprensión de las acciones observadas, en la facilitación del aprendizaje de nuevas habilidades motoras, además de participar en capacidades emocionales ligadas a la vida social como, por ejemplo, la empatía (Gallese, Keysers, & Rizzolatti, 2004). Estas propiedades permiten pensar en la implicación del SNE en el aprendizaje motor como base de protocolos terapéuticos orientados a recuperar patrones motores que se encuentran alterados debido a patologías (Buccino, Solodkin, & Small, 2006).

1.4.2 Efecto de la observación de una acción en el comportamiento motor

Se define la observación motora de una acción como el proceso por el cual se entiende lo que otras personas están haciendo (Keysers & Gazzola, 2010).

Fadiga y cols. en 1995, encontraron que la observación de una acción aumenta la amplitud del PME obtenido mediante EMT en los músculos implicados en esa acción, y concluyen que esta facilitación ocurre debido a la mayor activación de M1 cuando el sujeto observa el movimiento (Fadiga, Fogassi, Pavesi, & Rizz, 1995). Estudios posteriores confirman este efecto de facilitación motora durante la observación de un movimiento (Fadiga et al., 2005; Loporto, Holmes, Wright, & McAllister, 2013; Strafella & Paus, 2000). Esto sugiere que la excitabilidad de la corteza motora puede verse facilitada a través de conexiones cortico-corticales (Avenanti, Bolognini, Maravita, & Aglioti, 2007; Fadiga et al., 2005).

En estudios realizados mediante registros de la actividad extracelular en la corteza frontal medial y corteza temporal, se evaluó la respuesta celular ante la observación y ejecución de movimientos de agarre y movimientos faciales. Grupos neuronales del AMS y del hipocampo respondían cuando los sujetos ejecutaban una acción y cuando observaban a otro sujeto ejecutar una acción similar. Un aspecto relevante de dicho trabajo es que describieron como algunas neuronas respondían excitándose durante la ejecución e inhibiéndose durante la observación (Mukamel, Roy; Ekstrom, Arne; Kaplan,

1.4. OBSERVACIÓN DURANTE LA EJECUCIÓN DE UNA ACCIÓN

Jonas; Iacoboni, 2011). Este estudio pone de manifiesto que la red funcional integrada por el sistema de neuronas espejo existe en humanos, y que no se limita a los nodos principales descritos en primate.

Para el caso de tareas específicas, como la del movimiento de alcance también se ha demostrado la existencia de un SNE que se activa durante la ejecución y observación del movimiento (Filimon, Nelson, Hagler, & Sereno, 2007). Se conoce que la simple observación de una imagen, como el alcance y agarre de un objeto puede activar regiones de la corteza medial frontal, el AMS, fundamental en el movimiento de alcance, incluso cuando no es necesaria la respuesta ante un determinado estímulo (Grèzes, Armony, Rowe, & Passingham, 2003).

1.4.3 Efectos de la observación de una acción en el tiempo de reacción

Cuando la ejecución de una acción es guiada por un estímulo, la ejecución se ve facilitada, y cuanto más similar sea el estímulo a la acción, la facilitación será mayor (Greenwald, 1970). Esto indica la vinculación entre la percepción y la acción (Vogt & Thomaschke, 2007). En los últimos años se han realizado investigaciones en las que se analiza si la observación de una acción puede influir en el comportamiento motor, y en los mecanismos evaluados por el TR (Lee, Bae, Han, Byun, & Chang, 2012), hallándose que existe una reducción del TR tras la observación de una acción (Heyes & Foster, 2002).

Un aspecto importante, a tener en cuenta en este tipo de estudios, ha sido la compatibilidad de lo observado y la acción a realizar. Brass y colaboradores analizaron el movimiento de extensión de los dedos a máxima velocidad ante la observación del movimiento del mismo dedo o de otro diferente. Los TR fueron más rápidos cuando el sujeto observaba los movimientos del mismo dedo, y el grado de similitud del movimiento observado y el ejecutado condujo a una ventaja en la ejecución del movimiento (Brass, Bekkering, Wohlschla, & Prinz, 2000); resultados similares fueron obtenidos posteriormente en distintos tipos de movimientos, como el de prensión de objetos (Ménoret, Curie, des Portes, Nazir, & Paulignan, 2013). También Craighero y colaboradores analizaron los TR en un movimiento de agarre pero, a diferencia de los estudios anteriores, se mostraban imágenes con mayor o menor similitud a la posición

final del movimiento que se ejecutaba. Los experimentos demostraron que los TR para iniciar el movimiento de agarre fueron más rápidos después de la observación de las fotografías de la posición final necesaria para el agarre (Craighero, Bello, Fadiga, & Rizzolatti, 2002). Resultados similares también se encontraron en un estudio con pacientes con trastorno del espectro autista (Bird, Leighton, Press, & Heyes, 2007).

Los estudios anteriores pueden interpretarse como una evidencia de la facilitación motora ante la observación.

1.4.4 Intervenciones rehabilitadoras basadas en la observación de una acción

Dado que la observación de una acción ha demostrado que puede ejercer efectos sobre la actividad neuronal y el comportamiento motor, de forma inmediata y a medio plazo (Ménoret et al., 2013; Vogt & Thomaschke, 2007), puede considerarse como parte de posibles intervenciones rehabilitadoras. Se han estudiado nuevas técnicas de entrenamiento en neuro-rehabilitación relacionadas con este concepto, la formación de imágenes motoras y la observación de una acción (Abbruzzese, Avanzino, Marchese, & Pelosin, 2015; Mizuguchi & Kanosue, 2017).

Varios estudios indican que la observación de una acción puede ser una forma efectiva de aprender o mejorar el rendimiento de una habilidad motora específica (Mattar & Gribble, 2005). Además, la observación de una acción facilita el aprendizaje motor y la construcción de un nuevo movimiento en el repertorio motor del observador, tanto en personas sanas como en personas con patologías neurológicas, como aquellas que han sufrido un ACV (Borges, Fernandes, Melo, Guerra, & Campos, 2018; Celnik, Webster, Glasser, & Cohen, 2008; Katja Stefan et al., 2005). Algunos estudios muestran como esta mejoría se mantiene incluso semanas después de la intervención (Ertelt et al., 2007). Estas intervenciones se conocen como terapias de observación de una acción, y se basan en que los cambios en la ejecución motora inducidos por la combinación de práctica y observación son superiores a los producidos solo por la práctica, o solo por la observación (Celnik et al., 2006, 2008; Stefan, Classen, Celnik, & Cohen, 2008).

La mayor parte de estas intervenciones suelen estar relacionadas con la imitación ya que, normalmente, se le indica al paciente que debe observar la acción para su

1.4. OBSERVACIÓN DURANTE LA EJECUCIÓN DE UNA ACCIÓN

posterior ejecución imitando la acción observada (Ertelt et al., 2007). La observación de una acción y la imitación comparten la activación de la red de SNE (Buccino et al., 2001; Iacoboni, 2005), sin embargo, el patrón de activación varía en función de otros factores como la presencia o no de un objeto o las acciones concretas a realizar por el sujeto (Caspers, Zilles, Laird, & Eickhoff, 2010).

1.4.4.1 Ejemplos de intervenciones rehabilitadoras basadas en la observación de una acción

En la mayoría de las intervenciones revisadas, las sesiones se basan en que el paciente observe una acción presentada en un video en un monitor con el objetivo de ejecutarla a posteriori. Normalmente, se practica una sola acción en cada sesión (Buccino & Dalla Volta, 2015).

- ***Estructura de la sesión de una intervención basada en la observación de una acción***

- Duración de las intervenciones

Varía entre los diferentes estudios (Bassolino, Campanella, Bove, Pozzo, & Fadiga, 2014; Buccino et al., 2011; Seong-Sik, Tae-Hoon, & Byoung-Hee, 2014), aunque presentando varios aspectos en común. Suele organizarse en entrenamientos de 3 a 4 semanas con sesiones los 5 días de la semana. Cada sesión tiene una duración aproximada entre 30-60 min, aunque se desconoce cuál es el tiempo óptimo para cada una de las sesiones, comienza explicándole al paciente la tarea que va observar y/o ejecutar, después se realiza la observación de la tarea y la ejecución de la misma, que como veremos más adelante, puede ejecutarse durante la observación de la acción o a posteriori (Buccino, 2014).

- Características del movimiento observado

Los movimientos observados varían de forma considerable en los diferentes estudios revisados. Generalmente se observan movimientos que forman parte de la ejecución de AVD's (alcanzar un objeto, tomar un vaso de leche, abrir una caja, etc) (Buccino et al., 2011; Fu et al., 2017; Peng et al., 2019), ya que varios estudios han demostrado que los efectos de la observación de una acción son mayores si la acción observada es familiar para el observador, es decir, si forma parte de su repertorio motor (Buccino et al.,

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

2004). Además, como veremos más adelante, para que este aprendizaje motor se produzca, es necesaria una cierta similitud entre el movimiento observado y la ejecución que se desea aprender o mejorar (Celnik et al., 2008).

- Grupo control

La mayor parte de los grupos controles observan fotografías estáticas, fundamentalmente paisajes, sin humanos o cualquier ser vivo, con el objetivo de no activar el SNE (Harmsen, Bussmann, Selles, Hurkmans, & Ribbers, 2015; Kim & Kim, 2015; Pelosin et al., 2010).

- Perspectiva

Otro aspecto importante es la perspectiva en la que se presenta la tarea a observar por el paciente (Caggiano et al., 2011). Puede ser perspectiva en primera persona, si se visualiza la acción como si ellos mismos la realizaran; o en tercera persona, en la que la acción observada se realiza por otra persona, como si estuvieran enfrente de esta. La perspectiva en primera persona parece proporcionar una mayor sensación de agencia en el observador, aunque todavía no está muy claro cuál es la recomendación sobre la perspectiva más adecuada para este tipo de terapias (Vogt, Di Rienzo, Collet, Collins, & Guillot, 2013).

- Monitor en la que se proyectan los videos

Suele colocarse en frente de los pacientes y en menos ocasiones al lado; todavía no está muy claro cuál es la mejor posición. Por ejemplo, en pacientes que han sufrido un ACV izquierdo y se pretende entrenar el lado afectado, se coloca el monitor en el lado derecho (Harmsen et al., 2015).

Generalmente, este tipo de intervenciones se compone de dos fases, la fase de observación de la acción y la fase de ejecución de la acción (Ertelt et al., 2007; Sugg, Müller, Winstein, Hathorn, & Dempsey, 2015). En la mayoría de los estudios, la segunda fase se realiza con la intención de imitar la primera. Por ello, podrían estudiarse los efectos de dos tipos de intervenciones en función del momento en el que se ejecuta la acción: *i.*) intervenciones basadas en la observación de una acción y posterior ejecución

1.4. OBSERVACIÓN DURANTE LA EJECUCIÓN DE UNA ACCIÓN

de la misma, y *ii.*) intervenciones basadas en la observación de una acción durante la ejecución de la misma acción. En las fases de observación, los pacientes observan la acción seleccionada con el objetivo de activar las mismas estructuras neuronales que serían activadas durante la ejecución de esas mismas acciones.

- ***Observación de una acción y posterior ejecución de la misma***

En este tipo de intervenciones se combina la observación de un movimiento con la intención de realizar una posterior ejecución y práctica repetitiva del mismo movimiento. Se basan en la idea de que la observación de una acción previamente a su entrenamiento facilita la excitabilidad del tracto cortico-espinal, aumentando el potencial de mejora en la ejecución posterior (Buccino et al., 2001).

Diferentes estudios analizan los efectos rehabilitadores de este tipo de intervenciones y los resultados demuestran que son efectivas como herramienta de rehabilitación en varias enfermedades neurológicas.

En estudios con pacientes que han sufrido un ACV se muestran mejorías significativas de las funciones motoras (Small, Buccino, & Solodkin, 2013), tanto en fase aguda como crónica (Franceschini et al., 2012; Harmsen et al., 2015), siendo relevante para el reaprendizaje motor en este tipo de pacientes (Ertelt et al., 2007). Estudios con resonancia magnética funcional muestran como la observación de una acción produce la activación de las regiones corticales motoras del lado afectado, estos son datos que proporcionan un soporte neurofisiológico a estas intervenciones para este tipo de pacientes (Ertelt et al., 2007; Garrison, Aziz-Zadeh, Wong, Liew, & Winstein, 2013). En general, estos estudios tienen por objetivo el entrenamiento de tareas realizadas con el miembro superior, y sus resultados evidencian que la combinación de la observación de un movimiento y la práctica del mismo tiene un efecto positivo en la funcionalidad del miembro superior comparado con grupos controles (Sugg, Müller, Winstein, Hathorn, & Dempsey, 2015). También se han realizado estudios en los que se analiza el efecto de este tipo de terapias en la marcha y el equilibrio (Park & Hwagbo, 2015; Patel, 2017). Por otra parte, se ha comprobado el efecto de estas intervenciones en la infancia, sobre todo en niños con parálisis cerebral, mostrando resultados positivos (Park, Kim, & Lee, 2014; Sgandurra et al., 2013). Otros estudios evidencian esta intervención como positiva en la recuperación motora incluso en patologías no neurológicas, como el caso de

pacientes a los que se la ha realizado una cirugía tras una fractura de cadera (Bellelli, Buccino, Bernardini, Padovani, & Trabucchi, 2010).

Normalmente, los estudios que incluyen este tipo de abordaje, presentan un grupo control. Generalmente, los resultados indican una mejoría en ambos grupos ya que incluso el grupo control realiza práctica motora; sin embargo, la mejoría es consistentemente mayor en el grupo que ejecuta el movimiento tras la observación. Además, parece que el efecto de este tipo de terapias es mayor cuando la tarea observada tiene un objetivo determinado y concreto o es una acción congruente (Celnik et al., 2008) y que además está relacionado con tareas de la vida diaria (Ertelt et al., 2007; Zhu et al., 2015). Algunos de estos prometedores estudios incluyen no sólo el análisis del comportamiento motor, sino también de sus correlatos neuronales (Kim, Kim, & Lee, 2014).

Es destacable, asimismo, que se ha analizado el efecto de estas intervenciones en personas con EP (Alegre et al., 2010; Caligiore, Mustile, Spalletta, & Baldassarre, 2017) empleándose como entrenamiento de tareas de la vida cotidiana (Buccino et al., 2011) o en los bloqueos de la marcha (Pelosin et al., 2010). En un estudio reciente basado en una *terapia de observación de una acción* se redujo la bradicinesia de los movimientos de los dedos de la mano en pacientes con EP; se logró combinando un video con el movimiento y un entrenamiento con estímulos auditivos (Pelosin, Bove, Ruggeri, Avanzino, & Abbruzzese, 2013).

▪ ***Observación de una acción durante su ejecución***

Este tipo de intervenciones consisten en presentar al paciente la observación de una acción al mismo tiempo que se le pide que ejecute de la misma acción observada. Existen muy pocos estudios en los que se ha analizado el efecto de este tipo de intervenciones, ya que en la mayoría se le indica al paciente que observe la acción con la intención de ejecutarla a posteriori.

En algunos estudios se plantea que el paciente ejecute el movimiento de la mejor forma posible, sin la intención de imitarlo, mientras observa un movimiento perfectamente ejecutado, de esta forma el sujeto podría beneficiarse de los efectos de la observación de la acción mientras ejecuta la misma acción, siendo lo ideal que el movimiento observado sea ejecutado de la mejor forma posible (por ejemplo, paciente

1.4. OBSERVACIÓN DURANTE LA EJECUCIÓN DE UNA ACCIÓN

con ACV observa la ejecución del lado no afecto). El objetivo de este tipo de intervención es mejorar la ejecución del movimiento gracias a la combinación de los beneficios demostrados de las intervenciones basadas en la observación de una acción (Buccino & Dalla Volta, 2015) y a la práctica repetitiva de una tarea (French et al., 2008; French et al., 2016).

En otras aproximaciones, el paciente tiene que ejecutar el movimiento imitando el movimiento observado, como por ejemplo en varios estudios de nuestro grupo de investigación utilizando realidad virtual. En ellos, y estudiando el movimiento de golpeo repetitivo del dedo en EP, se observa que los EP no difieren de los mayores sanos en su capacidad de imitar movimientos repetitivos y adaptar sus movimientos espontáneos a los requeridos por el modelo. Para la realización de dicha investigación nos hemos valido un avatar virtual presentado en perspectiva de 1ª persona (Robles-García, Arias, Sanmartín, Espinosa, Flores, Grieve, & Cudeiro, 2013). Además, durante la imitación el patrón de reclutamiento electromiográfico de los pacientes mejoró, y sus movimientos fueron menos variables. Este estudio sirvió de base para la realización de un protocolo de intervención posterior que tenía por objetivo evaluar el efecto de una terapia de imitación empleando un sistema de realidad virtual, con el objetivo de reducir la hipometría característica de los pacientes con EP. Los resultados del estudio del entrenamiento de este movimiento rítmico, mostraron una mayor amplitud de los movimientos únicamente en el grupo experimental (que practicó mientras imitaba) en ambas manos, entrenada y no entrenada. También se evidenciaron cambios en la excitabilidad cortical evaluada mediante EMT en los umbrales motores y el periodo de silencio cortical, compatibles con procesos de plasticidad cortical (Robles-García et al., 2016).

1.5 LA REALIDAD VIRTUAL EN LA REHABILITACIÓN

1.5.1 Concepto de realidad virtual

Los avances en la tecnología están presentes en múltiples aspectos de nuestra vida diaria, y también influyen y producen cambios a la hora de suministrar los servicios de salud y bienestar social. Dentro de estos avances, tienen un papel importante los estudios y terapias basados en la creación de un entorno de Realidad Virtual (RV), de uso cada vez más frecuente en diversas áreas de la psicología, medicina y rehabilitación.

Desde que en 1986 Jaron Lamier empleara por primera vez el término RV, se han acuñado múltiples definiciones. La RV es un término que se ha ido modificando con el paso del tiempo debido al desarrollo de la tecnología en tres dimensiones (3D) durante el siglo XX y hasta la actualidad. La RV se definía como una forma de interacción persona-ordenador, una “forma en la que los humanos visualizan, manipulan e interactúan con ordenadores y datos complejos” (Aukstakalnis & Blatner, 1993). La evolución de la tecnología, especialmente el 3D, ha permitido no sólo la interacción sino también la integración en el entorno virtual. La RV permite mediante la creación de una “interfaz persona-ordenador” realizar una inmersión en un equipo que genera entornos de manera naturalista, e interactuar con ellos. Se puede crear un entorno virtual para evaluar y rehabilitar las capacidades cognitivas y funcionales ofreciendo escenarios interactivos diseñados para atender las necesidades del usuario a través de la exposición a la simulación del "mundo real" (Schultheis & Rizzo, 2001).

Actualmente se define la RV como un conjunto de tecnologías que permiten crear un entorno mediante la simulación de estímulos sensoriales y la captura de los movimientos del usuario, favoreciendo la interacción con el mismo, de forma que el usuario se sienta inmerso en el entorno virtual o incluso parte de él (Jacobson, 1993). También puede definirse como “método de interfaz de usuario-ordenador que implica una simulación en tiempo real de un entorno, escenario o actividad que permite al usuario la interacción a través de múltiples canales sensoriales” (Adamovich, Fluet, Tunik, & Merians, 2009). Un elemento esencial en la RV es el entorno virtual, que es una representación de un escenario tridimensional generado por un ordenador, y permite crear la ilusión al usuario de que se encuentra en el escenario (Jacobson, 1993).

1.5. REALIDAD VIRTUAL

Los sistemas RV sofisticados evocan una sensación de inmersión y una percepción de estar dentro del entorno virtual. Para crear esto existen unos elementos clave; la *presencia* y la *inmersión* y son dos conceptos fundamentales que lo diferencian de otro tipo de tecnología. A continuación, se definen algunos de estos elementos.

La *presencia* es la sensación subjetiva de estar presente en el entorno simulado (Sheridan, 1992). Crear una sensación de presencia es complejo y depende de múltiples factores. Slater sugirió que la sensación de presencia incluye varios aspectos: la sensación de estar dentro del entorno virtual y no presentarse únicamente una recopilación de imágenes y sonidos, y dominarlo como si fuera real (Slater, 1999). Una forma de mejorar la presencia es el empleo de diferentes modalidades de realimentación, generalmente las vías visual y auditiva, y también la retroalimentación vía háptica y vestibular.

La *inmersión* se refiere a la medida en la que el sistema virtual genera un entorno que provoca sensaciones al usuario que recreen las del entorno real. El grado de inmersión dependerá, en gran medida, de la calidad de la tecnología empleada para la creación del sistema virtual y no se corresponde con el nivel de presencia, ya que el uso de entornos más inmersivos no genera necesariamente una mayor sensación de presencia (Slater, 1999). Se están realizando estudios que analizan la relación entre la percepción, presencia y sensación de inmersión (Akizuki et al., 2005; Diemer, Alpers, Peperkorn, Shiban, & Mühlberger, 2015). El grado de inmersión también depende de la perspectiva en la que se presenta el entorno al usuario, en primera persona o tercera persona, por lo que la utilización de las gafas y cascos de RV es esencial. En primera persona el observador tiene la sensación de que el avatar virtual que observa es una prolongación de sí mismo; generalmente los movimientos que realiza son una reproducción de los suyos mismos. En tercera persona el observador visualiza el a “otra persona” ejecutar la acción.

El éxito de la integración de la RV en múltiples aspectos de la medicina, psicología y la rehabilitación está en el potencial de esta tecnología para presentar oportunidades de participar en conductas desafiantes, pero dentro de un ambiente seguro y ecológicamente válido mientras se mantiene un control experimental sobre la medición y presentación de estímulos (Sveistrup, 2004).

1.5.1.1 Clasificación general y material de los sistemas de realidad virtual

▪ *Clasificación de los sistemas de realidad virtual*

Existe más de un tipo de sistemas de RV y su clasificación depende, en gran medida, de los elementos y la tecnología empleada para la creación del sistema (ver figura 1.6). Fundamentalmente hablamos de realidad virtual *inmersiva* y *no immersiva*, y dentro de ellas existen variantes como las descritas a continuación.

Por un lado, la RV *inmersiva* es un tipo de RV que provoca la mayor sensación de presencia. Este grado de inmersión varía en función de la tecnología empleada. A su vez, se puede hablar de dos tipos: *RV oclusiva* y *no oclusiva*. En la *occlusiva* no se interactúa con el mundo real por lo que se reduce la comunicación entre el sujeto y el entorno externo facilitando así una mayor interacción con el entorno virtual. Un ejemplo de dispositivo oclusivo son las gafas/cascos de RV, el más utilizado es el *Head Mounted Display* (HMD) dado que es un dispositivo capaz de proporcionar una experiencia virtual totalmente inmersiva, además permite reproducir las imágenes de RV sobre los dos ojos con dos pantallas independientes, obteniendo así una imagen estereoscópica (Grant, Helser, & Taylor, 1998). Los sistemas *no oclusivos* permiten la interacción con el mundo externo, lo que produce una menor inmersión en el mundo virtual, por tanto el empleo de RV oclusiva es fundamental para incrementar la presencia.

El desarrollo actual permite el diseño de nuevos sistemas como la *RV aumentada* o la generada a través de una pantalla. La *RV aumentada* es una variación de la RV inmersiva en donde una capa transparente de infografía es superpuesta sobre el mundo real para resaltar ciertas características. Esta tecnología se emplea en aviación y en aplicaciones médicas, sobre todo en entrenamiento de cirujías. La RV generada en una cabina, conocida generalmente por su nombre en inglés *CAVE* (*Cave Automatic Virtual Environment*), es una sala en forma de cubo en la que las 4 paredes están proyectadas por diferentes ordenadores, por lo que permite crear entornos muy inmersivos.

Por otro lado, la realidad virtual *no immersiva* es un tipo de RV que provoca menor sensación de presencia, un ejemplo de ello son los sistemas de RV generados a través de una pantalla, ya que el sujeto observa un entorno creado directamente en la pantalla.

1.5. REALIDAD VIRTUAL

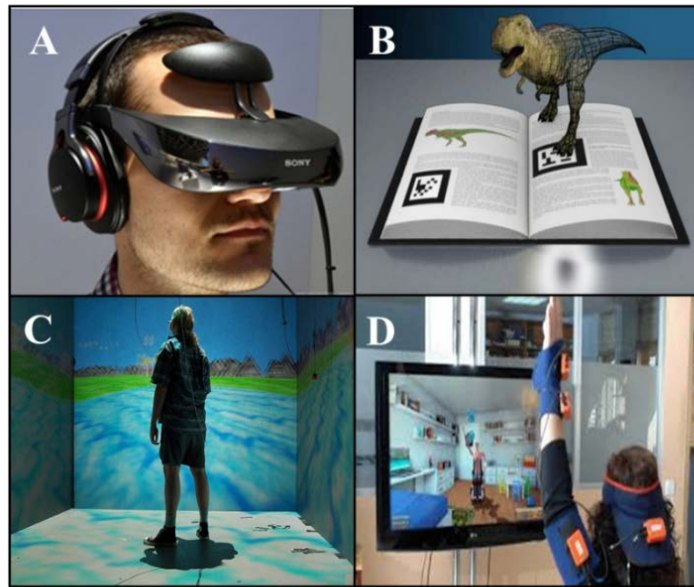


Figura 1.6. Ejemplos de los principales tipos de sistemas de Realidad Virtual. A) Realidad virtual inmersiva empleando un dispositivo *Head Mounted Display* (HMD); B) Realidad virtual aumentada; C) Realidad virtual inmersiva empleando un dispositivo *Cave Automatic Virtual Environment* (CAVE) y D) Realidad virtual a través de una pantalla.

▪ ***Materiales empleados para la creación de sistemas de realidad virtual***

El material necesario para la creación de un sistema de RV se divide fundamentalmente en los dispositivos de entrada y de salida. En la figura 1.7 se muestra a modo de resumen los principales elementos de hardware y software de entrada y salida que componen un sistema de realidad virtual, a través de los cuales el sujeto se relaciona con el sistema.

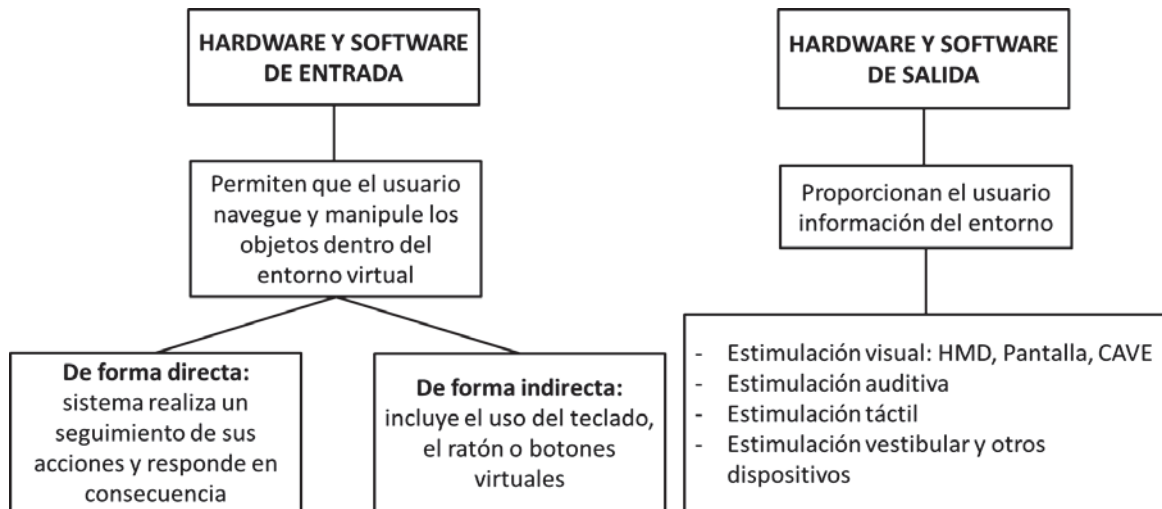


Figura 1.7. Principales dispositivos de entrada y salida que pueden constituir un sistema de realidad virtual.

- Los dispositivos de entrada

Proporcionan información al sistema sobre las acciones y movimientos que realiza el sujeto. Se componen de dispositivos específicos de captura del movimiento que dan información al ordenador sobre la posición y orientación del usuario, o de alguna parte de su cuerpo como las manos o la cabeza. Existen diferentes tipos de dispositivos de captura/seguimiento, entre ellos electromagnéticos, los basados en ultrasonidos, ópticos como el empleo de LED's, guantes, etc (figura 1.8). Estos dispositivos de seguimiento tienen varias características que son esenciales a la hora de una intervención terapéutica o protocolo de investigación. Entre ellas destaca la latencia del sistema, que es el tiempo transcurrido entre que se produce un cambio en la posición y orientación del objeto o parte corporal y el momento en el que se el sistema RV representa dicho cambio. Es importante que este tiempo sea lo suficientemente pequeño para evitar un desfase entre la información propioceptiva y la información que llega a través de los receptores sensoriales que son directamente estimulados por el sistema de RV.

- Los dispositivos de salida

Son los encargados de proporcionar la información al usuario sobre todo aquello que sucede en el entorno virtual, a través de estos el usuario observa el entorno. Los más importantes son HMD y la CAVE.

1.5. REALIDAD VIRTUAL



Figura 1.8. Relación entre el entorno de realidad virtual y el usuario. Los dispositivos de entrada permiten que las acciones y movimientos del sujeto se integren en el sistema de realidad virtual. Los dispositivos de salida proporcionan información al usuario de todo lo que sucede en el entorno de realidad virtual producto de la generación de estímulos por parte del ordenador, y de la interacción de las acciones del sujeto con dichos estímulos.

▪ **Beneficios generales del uso de sistemas de RV**

En la actualidad, el empleo de sistemas de RV en rehabilitación está ampliamente extendido, tanto como instrumento de evaluación como de terapia. Estos sistemas aportan ciertas ventajas a la hora de evaluar determinados movimientos o de diseñar de terapias de entrenamiento específicas, algunas de ellas son:

- Flexibilidad de los entornos generados. Esta propiedad hace que los entornos pueden ser fácil y rápidamente adaptados a lo que se quiere evaluar y también a las características motoras del sujeto que ejecuta en el entorno virtual. Hace que sea posible modificar las acciones y los movimientos dentro del entorno virtual. Ello se considera uno de los aspectos más importantes para poder emplear este tipo de sistemas en el diseño de intervenciones basadas en la observación o imitación de una acción.

- Estandarización y reproductividad de los experimentos. Implica que el experimentador puede reproducir el estudio en diferentes lugares bajo las mismas condiciones.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

- Sistemas de RV a bajo coste. En función del tipo de sistema que se quiere crear existe variedad en su coste pero es posible realizar sistemas de RV a bajo coste efectivos (Arias, Robles-García, Sanmartín, Flores, & Cudeiro, 2012b; Robles-García, Arias, Sanmartín, Espinosa, Flores, Grieve, & Cudeiro, 2013b; Robles-García et al., 2016; Sanmartín, Flores, Robles-García, Arias, & Cudeiro, 2013).

- Posibilidad de combinación con otros sistemas, por ejemplo, el uso de robots (Brütsch et al., 2011; Mirelman, Bonato, & Deutsch, 2008). El robot puede emplearse como asistente, es decir, si el sujeto tiene dificultades para iniciar un movimiento a entrenar en el sistema de RV, el robot puede ayudarle a iniciarlo e incluso mantenerlo.

- Accesibilidad. Esta propiedad garantiza que, tras el diseño inicial del sistema de RV, no sean necesarios grandes conocimientos en programación informática para el empleo de los sistemas.

- Posibilidad de generar escenarios o entornos virtuales que difícilmente pueden ser controlados en entornos reales (Kuhlen, Kraiss, & Steffan, 2000).

- Motivación. Elemento fundamental en cualquier tipo de intervención terapéutica, generalmente los sistemas de RV son elementos que aumentan la motivación del paciente (Molina, Ricci, de Moraes, & Perracini, 2014). A este respecto cobra especial importancia el control del placebo en protocolos experimentales con RV.

1.5.2 Realidad virtual como forma de terapia

Las primeras aplicaciones de RV comenzaron a principios de los años 90 en una serie de intervenciones psicosociales, fundamentalmente en el tratamiento de fobias (Carlin, Hoffman, & Weghorst, 1997; North, North, & Coble, 1998). También ha habido una promoción en el uso de la RV en otros ámbitos, como la rehabilitación física (Wilson, Middlebrook, Sutton, Stone, & McCloy, 1997) y en la investigación del control motor (Fasse, Hogan, Kay, & Mussa-Ivaldi, 2000).

El empleo de RV en intervenciones psicosociales sigue siendo uno de los campos más avanzados en la actualidad, y es relativamente común el empleo de la RV para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos (Botella, Fernández-Álvarez, Guillén, García-Palacios, & Baños, 2017; Gorrindo & Groves, 2009; Rus-Calafell, Garety, Sason, Craig, & Valmaggia, 2018). Diversos estudios han mostrado que la RV puede ser

1.5. REALIDAD VIRTUAL

tan eficaz como las terapias convencionales para el tratamiento de la acrofobia (Emmelkamp et al., 2002), el miedo a volar (da Costa, Sardinha, & Nardi, 2008), los trastornos de ansiedad social (Cornwell, Heller, Biggs, Pine, & Grillon, 2011), los trastorno por estrés postraumático (Kramer et al., 2010; D. P. Wood et al., 2011), etc.

Al margen del uso de la RV por parte del paciente, en medicina también se ha empleado la tecnología basada en RV como entrenamiento del personal sanitario (Riva, 2003). Ejemplos de estas aplicaciones son la creación de un “paciente virtual” modelando en 3D sus estructuras anatómicas para el entrenamiento para la realización de cirugías (Beier, Diederich, Schmieder, & Männer, 2011), etc.

1.5.2.1 El uso de la realidad virtual en la rehabilitación del sistema motor

La RV puede ser empleada como herramienta de rehabilitación o de evaluación. Se han descrito múltiples aplicaciones de la RV en la rehabilitación motora tanto en programas de entrenamiento del equilibrio y la postura (Kim, Yoo, & Im, 1999), entrenamiento de la marcha (Fung et al., 2004), rehabilitación de funciones del miembro superior (Piron, Cenni, Tonin, & Dam, 2001), como en las terapias de tolerancia al ejercicio y al dolor (Steele et al., 2003).

En un estudio se ha realizado un meta-análisis en el que se muestra que la mejoría en pacientes ACV es mayor si se incorporan sistemas de RV en las sesiones de rehabilitación, los pacientes mostraron estas mejorías principalmente con un aumento en la velocidad de la marcha, en el equilibrio y la movilidad general (Corbetta, Imeri, & Gatti, 2015; Laver et al., 2017). También existen resultados positivos mediante sistemas de RV en pacientes con esclerosis múltiple, EP y personas mayores (Albani et al., 2002; Baram & Miller, 2006; de Amorim, Leite, Brizola, & Yonamine, 2018; Fulk, 2005; Molina et al., 2014).

▪ ***El uso de la realidad virtual en pacientes con Enfermedad de Parkinson***

La EP es una patología neurológica sobre la que se han realizado varios estudios de RV para evaluación de sus síntomas o como forma de terapia (Arias, Robles-García, Sanmartín, et al., 2012b; Dockx et al., 2013; Matar, Shine, Naismith, & Lewis, 2013; Robles-García, Arias, Sanmartín, Espinosa, Flores, Grieve, & Cudeiro, 2013; Robles-García et al., 2016), por ejemplo, en el entrenamiento de la marcha y el equilibrio (Lee, Lee, & Song, 2015; Mirelman, Maidan, & Deutsch, 2013; Yen et al., 2011), o la reducción

de la bradicinesia (Su et al., 2014). Sin embargo, hasta la fecha no se han realizado muchos estudios controlados que analicen el efecto de una intervención en RV en el miembro superior en pacientes con EP. La RV optimiza el aprendizaje motor dentro de un entorno seguro; además, simular escenarios de la vida real podría ayudar a mejorar las actividades funcionales de la vida diaria de pacientes con EP (Dockx et al., 2016).

Recientemente nuestro grupo de investigación ha mostrado que un periodo de entrenamiento (imitación en RV) reduce la hipometría de los movimientos repetitivos de los pacientes y produce un incremento en el control inhibitorio cortical característicamente disminuido en los EP (Robles-García et al., 2016).

1.5.2.2 El uso de la realidad virtual como terapia del movimiento de alcance

Hay varios tipos estudios que han evaluado el efecto de protocolos de RV en el movimiento de alcance: *i.*) estudios en los que evalúa y analiza la ejecución del movimiento en ambos entornos (RV y fuera de RV) para comprobar la validez de los sistemas de RV (Knut, Subramanian, McFadyen, Bourbonnais, & Levin, 2009); *ii.*) trabajos en los que se analizan las características del movimiento para el correcto diseño del entorno virtual (Dvorkin, Kenyon, & Keshner, 2007; Schafer & Ustinova, 2013); y *iii.*) estudios en los que se realiza una intervención de RV con el objetivo de mejorar el movimiento de alcance.

Estos estudios se han realizado principalmente con pacientes que han sufrido un ACV (Subramanian et al., 2007; Viau, Feldman, McFadyen, & Levin, 2004). También ha sido evaluados niños con parálisis cerebral, traumatismos craneoencefálicos (Schafer & Ustinova, 2013), pero hay muy pocos estudios con otras patologías neurológicas como la EP (De Mauro et al., 2011; Merians et al., 2011). Algunos estudios, principalmente en ACV, añaden los beneficios que pueden aportar a los sistemas de RV el empleo de robots (De Mauro et al., 2011; Merians et al., 2011).

En pacientes con EP destaca un estudio (Wang et al., 2011) similar al previamente descrito de Majsak en el que se incorpora una rampa y una pelota como elemento de alcance de los pacientes, pero dentro de un entorno de RV. Los resultados muestran que, al igual que en el estudio de Majsak (Majsak et al., 1998), los pacientes alcanzan con mayor velocidad la pelota en movimiento y en ambos entornos. Concluyen que un

1.5. REALIDAD VIRTUAL

entorno de RV puede ser una herramienta adecuada como entrenamiento en pacientes con EP ya que se consiguen los mismos resultados que en el caso del entorno real. También se han hecho aproximaciones al tratamiento del equilibrio mediante RV, en el que los participantes se observan en un patio con flores que tienen que alcanzar sin perder el equilibrio, concluyendo que este tipo de sistemas pueden ser empleados para entrenar el movimiento en pacientes.

En resumen, la mayor parte de los estudios con sistemas de RV basados en el movimiento de alcance emplean sistemas de RV no inmersivos, o sistemas en 2D (Viau et al., 2004). A la hora de evaluar el movimiento de alcance se emplean fundamentalmente datos cinemáticos (Knaut et al., 2009; Schafer & Ustinova, 2013). A pesar de ello, los estudios en los que sí se emplean sistemas de RV inmersivos muestran su validez para la evaluación del movimiento de alcance y su posible terapéutica. Para el caso del movimiento de alcance, los sistemas de RV necesitan mejorar la retroalimentación táctil, y su grado de inmersión. Los estudios de RV con el movimiento de alcance son una herramienta prometedora a pesar de que la mayoría de las aplicaciones son todavía muy experimentales.

En el presente trabajo se presentan una serie de estudios, finalizados con un protocolo experimental piloto, que pretenden comprobar la utilidad de una terapia en un entorno virtual para tratar alteraciones del movimiento de alcance en EP. El objetivo general es comprobar la viabilidad en el uso de esta tecnología, pero con énfasis en la sustentabilidad de la misma, por lo que se ha diseñado un sistema de bajo coste para evaluar y tratar a los pacientes. En el siguiente capítulo se presentarán los objetivos de estos estudios.

Capítulo 2

Objetivos e hipótesis

2.1 ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA FIABILIDAD EN LAS RESPUESTAS CINEMÁTICAS Y DE RECLUTAMIENTO MIOELÉCTRICO DURANTE LOS MOVIMIENTOS DE ALCANCE

Este primer estudio plantea como objetivo comprobar la fiabilidad en la evaluación del movimiento de alcance.

La hipótesis establece que las respuestas cinemáticas y de reclutamiento mioeléctrico durante el movimiento de alcance a máxima velocidad no serán distintas al ser evaluadas, bajo las mismas condiciones, en distintos días.

2.2 ESTUDIO II: DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN UN ENTORNO DE REALIDAD VIRTUAL

El objetivo persigue evaluar la validez y fiabilidad de un sistema de realidad virtual para caracterizar la ejecución del movimiento de alcance en diferentes grupos poblacionales (personas jóvenes, mayores sanas y personas con EP). Se pretende

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS E HIPÓTESIS

conocer si el sistema de realidad virtual, de bajo coste y diseñado para este estudio, es válido para caracterizar a los tres grupos (comparando sus ejecuciones en el entorno virtual con la ejecución fuera del sistema de RV). En segundo lugar, pretendemos evaluar la fiabilidad de la evaluación tanto en el sistema de realidad virtual como en el entorno real, en los tres grupos.

La hipótesis general para este estudio es que el sistema de realidad virtual desarrollado permite evaluar el movimiento de alcance en el entorno virtual de manera tan válida y fiable como en el entorno real en los tres grupos poblacionales.

2.3 ESTUDIO III: ENTRENAMIENTO DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN REALIDAD VIRTUAL PARA LA REEDUCACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

El objetivo para este estudio piloto es evaluar los efectos de un entrenamiento en realidad virtual para el movimiento de alcance en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

La hipótesis establece que las características patológicas presentes en la ejecución del movimiento de alcance por parte de los EP serán menos severas tras un entrenamiento en el que los pacientes ejecutan el movimiento al tiempo que observan a un avatar virtual, dicho avatar realiza el movimiento sin alteraciones. También planteamos la hipótesis de que, tras el entrenamiento propuesto, se observarán cambios en la excitabilidad cortical que serán diferentes a los inducidos únicamente por la práctica repetitiva del movimiento de alcance, sin el condicionamiento producido por la observación (simultánea a la ejecución) del movimiento del avatar.

Capítulo 3

Sujetos, material y métodos

Los procedimientos incluidos en esta tesis fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de A Coruña y todos los sujetos firmaron los formularios de consentimiento adecuados.

3.1 ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA FIABILIDAD EN LAS RESPUESTAS CINEMÁTICAS Y DE RECLUTAMIENTO MIELÉCTRICO DURANTE LOS MOVIMIENTOS DE ALCANCE

Con este estudio pretendimos conocer si el sistema diseñado para la evaluación del movimiento de alcance era fiable atendiendo a variables cinemáticas y electromiográficas.

3.1.1 Descripción de la muestra

3.1.1.1 Procedencia

Las personas que participaron en este estudio eran jóvenes sanos, la mayoría alumnos de la propia Facultad de Ciencias de la Salud en donde se llevó a cabo el estudio.

Previamente a la realización del estudio se realizó una reunión con los participantes con el objetivo de explicarles en qué consistía la investigación, los objetivos de la misma y el tipo de pruebas que se iban a realizar y se obtuvo su consentimiento para participar. Este procedimiento se repitió en sucesivos estudios, por lo que no se repetirá esta descripción.

En el estudio participaron 10 sujetos (6 mujeres), entre 20 y 39 años. Se identificó la dominancia lateral de los participantes por medio del Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Se trata de una escala de medida empleada para evaluar la dominancia de una persona con la evaluación de actividades cotidianas. De los 10 sujetos solamente uno fue zurdo.

▪ **Criterios de selección**

Los criterios de inclusión y exclusión que se han seguido para la selección de los participantes de este estudio fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión:
 - Tener entre 18-40 años
- Criterios de exclusión:
 - Padecer alguna afectación neurológica (Enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, etc)
 - Presentar algún tipo de discapacidad física, déficit musculoesquelético, visual, somatosensorial o de otro tipo que dificultase la ejecución de las tareas.

3.1.2 Instalaciones utilizadas

Los experimentos realizados a lo largo de este estudio se llevaron a cabo en las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña, en las cuales el grupo de investigación de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) tiene sus laboratorios.

3.1.3 Material utilizado

3.1.3.1 Material para la evaluación del movimiento de alcance

▪ *Dianas y sistema de detección de eventos*

Se diseñó un sistema de detección de eventos con la finalidad de obtener la duración del movimiento o el tiempo de reacción. El sistema de detección de eventos se integró a las dianas diseñadas para la evaluación del movimiento de alcance (ver figura 3.1). Este sistema de detección de eventos estaba compuesto de:

- Dos placas de contacto en la que el participante apoya la mano:

El participante tenía la mano apoyada sobre la mesa antes de iniciar el movimiento de alcance hacía la diana. Cuando el participante tenía la mano apoyada sobre las placas estas estaban en contacto; cuando se levanta la mano las dos placas dejaban de estar en contacto. Con estas placas se determinó el momento temporal del inicio del movimiento.

- Dianas:

Detrás de cada diana se colocó un sistema formado por dos placas similar a las previamente descritas. En esta ocasión el sistema proporcionaba información del momento exacto en el que la persona tocaba con su mano la diana. Cada diana, derecha o izquierda, disponía de su propio sistema de placas. En figura 3.1 se muestra un esquema organización espacial de los dispositivos empleados como dianas y las distancias entre los diferentes elementos que lo componen. Ambas manos estaban colocadas en los puntos de partida, así la distancia para cada movimiento siempre fue la misma, entre la mano y la diana ipsilateral había 11 cm y entre la mano y la diana contralateral había 33 cm.

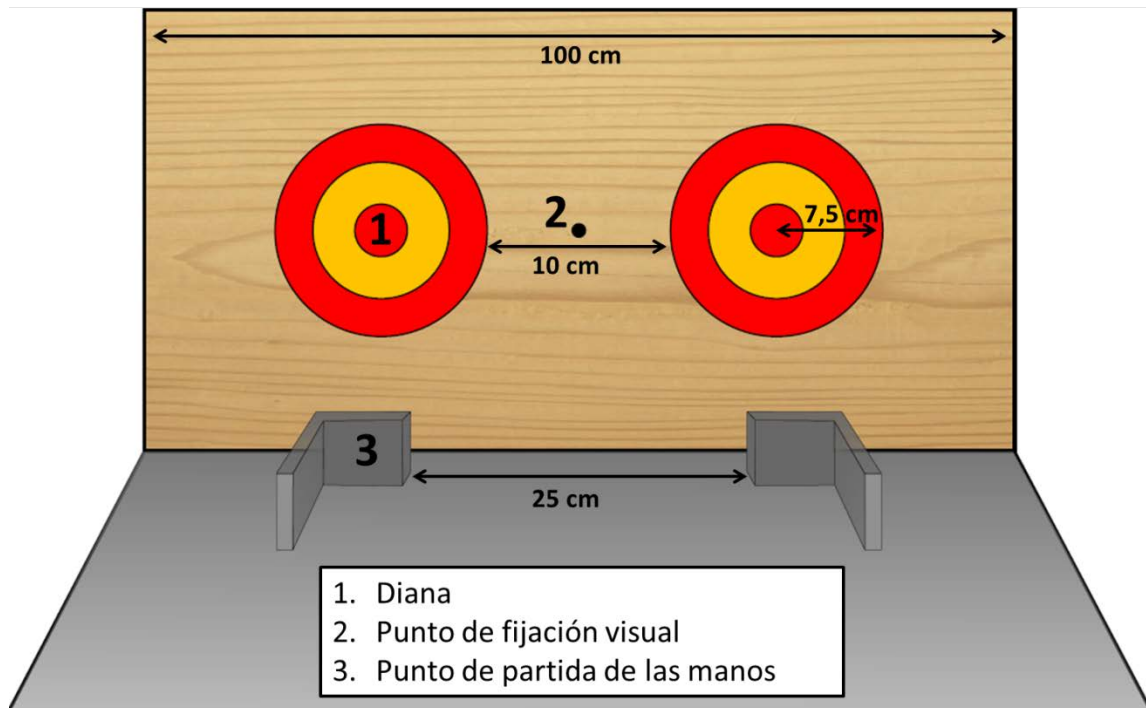


Figura 3.1. Dispositivos utilizados como dianas durante la evaluación de la prueba y la distancia entre ellos. El elemento 1 es la diana, el objetivo que el sujeto debía alcanzar, el 2 el punto de fijación visual al que el sujeto miraba antes de cada movimiento y el 3 es el punto de partida de las manos, a este punto debía volver cada vez que finalizaba un movimiento. Las manos se colocaban con los antebrazos en pronación, y el borde medial de ambas manos, así como las falanges distales del dedo medio en contacto con el elemento 3. Entre el elemento 3, punto de partida de las manos y el objetivo de alcance, las dianas, había 11 cm para la diana ipsilateral y 33 cm para la diana contralateral.

Cuando el participante estaba correctamente sentado en la silla para ejecutar los movimientos de alcance se le colocaba un chaleco anclado a la silla, con el objetivo de restringir el movimiento de alcance únicamente a la proyección de los brazos (ver figura 3.2). De esta forma se evitaba cualquier tipo de movimientos con el tronco. Este chaleco podía adaptarse al tamaño de la persona.

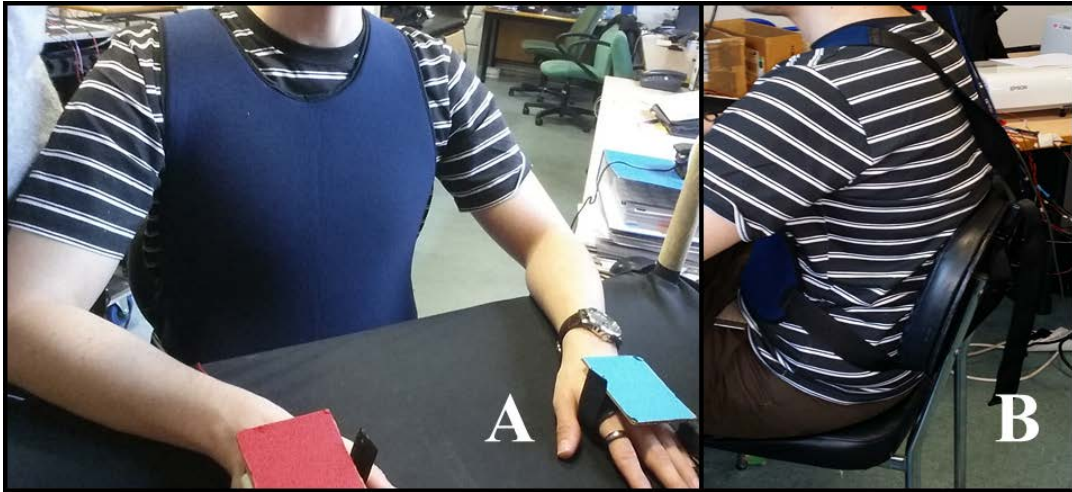


Figura 3.2. Sistema para la restricción de movimientos del tronco durante la ejecución del movimiento de alcance. A) Parte delantera del chaleco durante la tarea de alcance. B) Lateral del chaleco con el sistema de adaptación a la silla y tamaño de persona.

▪ **Sistema de registro BIOMETRICS**

Se trata de un sistema de registro de datos en tiempo real con 8 canales analógicos y 4 digitales, pudiéndose conectar a cada uno de ellos un sensor. Para este estudio se emplearon:

- Canales digitales: se programaron 4 canales con el objetivo de obtener el registro temporal de 4 eventos: i.) iluminación de la diana derecha, ii.) iluminación de la diana izquierda, iii.) momento en el que el sujeto levanta la mano, y iv.) momento en el que el sujeto toca la diana. La frecuencia de muestreo empleada fue de 1 muestra cada 10ms.

▪ **Electromiografía**

Se realizó para observar el registro de la actividad EMG de tres músculos principales que participan en el movimiento de alcance. Los electrodos se colocaron siguiendo el protocolo especificado por Cram y Kasman (Cram & Kasman, 1998) para los músculos objeto de estudio:

- Deltoides anterior: tiene un papel importante en la flexión, aducción y rotación medial del hombro.
- Bíceps braquial (cabeza larga): su función principal es la flexión del codo y hombro, y la supinación del antebrazo.

CAPÍTULO 3: SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

- Tríceps (cabeza lateral) su principal función es la extensión del codo.

Para cada músculo, los electrodos activos se colocaron en el vientre muscular, y los de referencia se colocaron en los tendones de dichos músculos.

Los registros de EMG se registraron a través del amplificador D360 (Digitimer, Welwyn Garden City, Herts) con un gain de 250, con filtrado para registro de señales entre 3-500 Hz. Los datos se muestrean a 10 KHz y se almacenaron en el ordenador por medio de un CED 1401 Power mkII A-D converter (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK).

3.1.4 Descripción de la tarea de movimiento de alcance

La tarea a realizar consistía en alcanzar y tocar con la punta de los dedos de una mano unas dianas situadas en el espacio peri-personal frontal, a derecha e izquierda de la línea media corporal.

Las dianas tenían un conjunto de LED's que cubrían el contorno de las mismas, y que se iluminaban como estímulo respuesta para que el participante iniciase la ejecución del movimiento hacia el centro de la diana. El intervalo entre intentos fue de 10 segundos. En cada intento un estímulo de alerta (sonido zumbador) precedió en 500-1000-1500 milisegundos al estímulo de respuesta (iluminación de la diana) siendo esto lo que se conoce como periodo preparatorio (ver figura 3.3).

Las tareas incluían algunos intentos (*catch-trial*) que consistían en la presentación del estímulo de alerta, pero al que no le seguía el estímulo de respuesta. Se empleó este *catch-trial* para averiguar si el sujeto respondía anticipadamente, es decir, para conocer si respondía mediante predicción en lugar de observación de la iluminación de la diana.

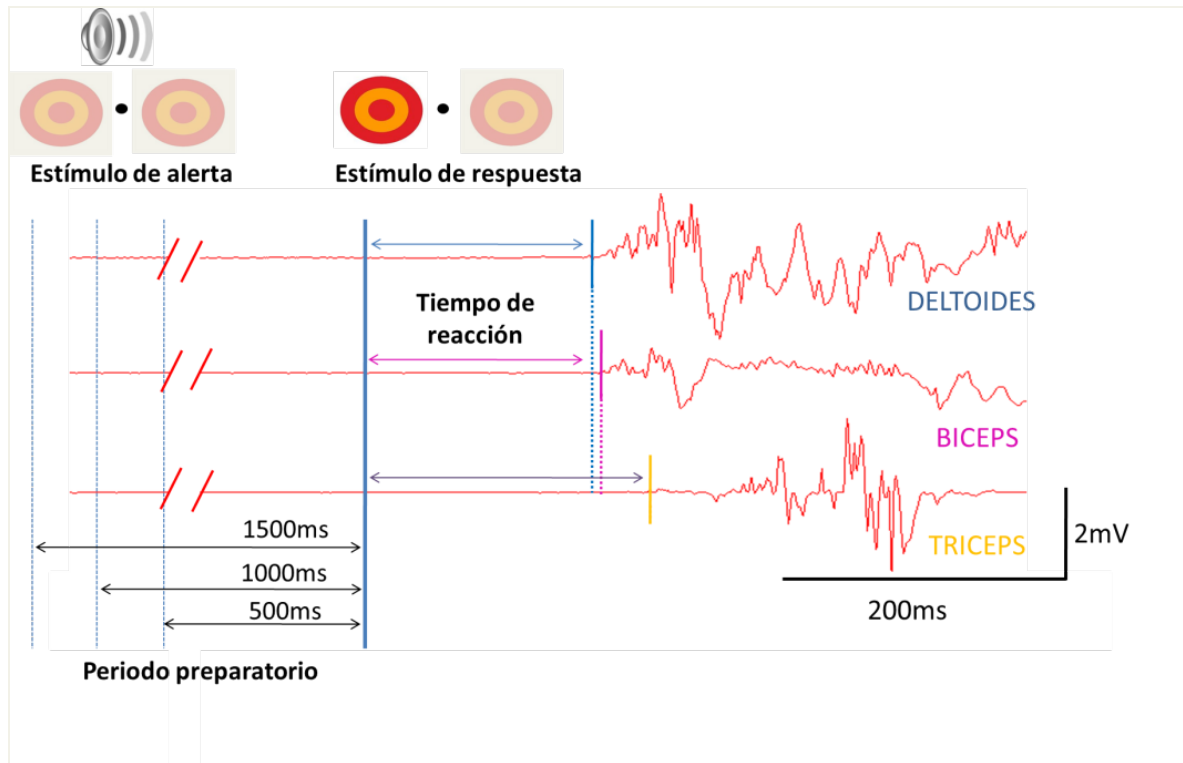


Figura 3.3. Esquema descriptivo de los eventos temporales de la tarea de alcance, junto con la actividad EMG de los músculos implicados. Se representan el estímulo de alerta (sonido de un zumbador) y el estímulo de respuesta (iluminación de la diana), el periodo preparatorio (1500, 1000 y 500 ms) y el tiempo de reacción premovimiento a la iluminación de la diana para cada uno de los tres músculos implicados en la tarea (deltoídes, bíceps y tríceps).

3.1.5 Protocolo

La evaluación incluyó varias tareas de alcance:

- Tarea de alcance simple: el sujeto conocía con anterioridad la diana que debía alcanzar y tocar, pudiendo presentarse dos opciones:
 - Ipsilateral: el objetivo visual (diana) estaba situado en el mismo lado del cuerpo que la mano que iba a realizar el movimiento.
 - Contralateral: el objetivo visual estaba situado en el lado contrario a la mano que iba a realizar el movimiento.

- Tarea de alcance compleja: el sujeto desconocía que diana debía tocar hasta que ésta se encendía, pudiéndose encender tanto la diana ipsilateral como la contralateral.

CAPÍTULO 3: SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Los sujetos realizaron 2 sesiones separadas por una semana, a lo que se le llamo *evaluación día 1* y *evaluación día 2*. Los movimientos y número de repeticiones realizadas se especifican en la tabla 3.1.

Se evaluó la ejecución del movimiento de alcance con ambos brazos, dominante y no dominante, para tres tareas: alcance simple ipsilateral, simple contralateral y compleja. Para todos los movimientos se les indicaba a los sujetos que debían ejecutar a máxima velocidad y el orden de presentación de las tareas fue aleatorizado. Dicho orden se mantuvo en ambos días para un mismo sujeto.

Tabla 3.1. Esquema de las evaluaciones realizadas para el estudio 1.

<u>EVALUACIÓN DÍA 1 Y DÍA 2</u> (separados por una semana)
EVALUACIÓN DE 3 TAREAS (en brazo dominante y no dominante):
<ul style="list-style-type: none">- Tarea de alcance simple ipsilateral: 12 movimientos ipsilaterales + 1 <i>catch trial</i>- Tarea de alcance simple contralateral: 12 movimientos contralaterales + 1 <i>catch trial</i>- Tarea de alcance compleja: 24 movimientos (12 movimientos ipsilaterales y 12 movimientos contralaterales) + 1 <i>catch trial</i>
CARACTERÍSTICAS DEL MOVIMIENTO
<ul style="list-style-type: none">- Movimiento a máxima velocidad- El orden de presentación de las tareas, y dentro de las tareas (periodo preparatorio y <i>catch trials</i>) fue aleatorizado

El brazo ejecutante estuvo previamente determinado, su orden (dominante-no dominante) se balanceó entre los sujetos. Se le indicaba al sujeto que debía realizar el movimiento “tan rápido como sea posible” tras la iluminación de la diana.

Previamente a la realización de la tarea se explicó al sujeto cómo debía ejecutar los movimientos, indicando que debía mantener la mirada en un punto de fijación negro (situado entre las dos dianas) hasta la aparición del estímulo-respuesta y ejecutar lo más rápidamente posible tras la aparición del mismo. El sujeto realizó 3 intentos de prueba antes de comenzar el registro.

3.1.6 Procesamiento de las variables del estudio

Para el procesamiento de los datos se diseñaron programas de MATLAB (Mathworks, España).

A continuación, se describen cada una de las variables del estudio que se obtuvieron durante las pruebas realizadas en ambos días de registro:

3.1.6.1 Variables del movimiento de alcance

- Duración del movimiento (DM). Definido desde el momento en el que el sujeto levanta la mano de la placa y el momento en el que toca la diana.
- Tiempo de reacción pre-movimiento (TR_PM) determinado desde la aparición del estímulo respuesta (iluminación de la diana) hasta el momento en el que inicia la actividad EMG.
- Coeficiente de variación (CV) las variables anteriores DM y TR_PR. Se define como el cociente entre la desviación estándar (DE) y la media aritmética (X): $CV (\%) = (DE/X) \times 100$.

3.1.7 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático estadístico SPSS, el valor que se consideró para cada sujeto es la mediana de todos los intentos y para cada condición experimental y en todas las variables analizadas. Los datos se analizaron en valores absolutos. El análisis estadístico incluyó el análisis de la validez y fiabilidad de la prueba utilizada.

- Análisis de la validez de la prueba

Se realizó un ANOVA de medidas repetidas (ANOVA_MR) que incluyó los factores intra-sujeto DÍA (con dos niveles, DÍA1 y DÍA2, cada uno de los días de evaluación), OPCIÓN (con dos niveles: SIMPLE y COMPLEJA), LATERALIDAD (con dos niveles: IPSILATERAL y CONTRALATERAL), DOMINANCIA (con dos niveles: mano DOMINANTE y mano NO DOMINANTE), PERIODO PREPARATORIO (con tres niveles: 5000, 1000 y 1500 ms) y el factor MÚSCULO (con tres niveles DELTOIDES, BÍCEPS y TRÍCEPS).

Debido a la naturaleza exploratoria de este estudio, y al reducido tamaño de la muestra que no permite alcanzar elevados niveles de potencia estadística en el análisis de las interacciones entre múltiples factores, hemos reducido el análisis a la evaluación

CAPÍTULO 3: SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

de los efectos principales, y su interacción con el factor DIA. De tal modo, se expresa la existencia de diferencias significativas para cada efecto principal, y si dichos efectos dependen del día.

- Análisis de la fiabilidad de la prueba

Se analizó la consistencia en la ejecución entre ambos días calculando el Coeficiente de correlación intra-clase (CCI).

Antes del análisis de cada variable se comprobó la normalidad de las distribuciones con la prueba Kologomorov-Smirnov para una muestra. Cuando se empleó un ANOVA MR se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser en caso de violación de la esfericidad. Para todos los casos se ha considerado que las diferencias fueron significativas si se obtenía un valor de $p \leq 0.05$.

3.2 ESTUDIO II: DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN UN ENTORNO DE REALIDAD VIRTUAL

Este segundo estudio tuvo por objetivo conocer si un sistema de RV de bajo coste permite evaluar las características de los movimientos de alcance en grupos poblacionales distintos (jóvenes, mayores y EP) de manera análoga a la evaluación de la misma tarea fuera del sistema de RV.

3.2.1 Descripción de la muestra

Se incluyeron tres grupos de participantes: jóvenes y mayores sanos, y EP. Previamente a la realización del estudio se llevó a cabo una pequeña reunión con los participantes con el objetivo de explicarles en qué consistía la investigación, los objetivos de la misma y el tipo de pruebas que iban a realizar.

3.2.1.1 Sujetos sanos jóvenes

- ***Procedencia***

Las personas sanas jóvenes (18-40 años). La mayoría alumnos de la propia Facultad de Ciencias de la Salud en donde se lleva a cabo el estudio. En el estudio fueron incluidos finalmente 11 sujetos.

- ***Criterios de selección***

Los criterios de selección son los mismos que los empleados para el estudio 1 (ver punto 3.1.1.1.)

3.2.1.2 Sujetos sanos mayores

- ***Procedencia***

Las personas mayores sanas que participaron en este estudio eran, en su mayoría, personas conocidas por los investigadores. Para cubrir este grupo se ha establecido una edad mínima de 55 años, con el objetivo de igualar la edad con los pacientes con EP. En el estudio fueron incluidos finalmente 7 sujetos.

▪ **Criterios de selección**

- Criterios de inclusión
 - Personas mayores de 55 años
 - Tener una puntuación en el *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) \geq 24 puntos (test para detectar el deterioro cognitivo definido brevemente más adelante).

▪ Criterios de exclusión

- Padecer algún tipo de afectación neurológica.
- Presentar algún tipo de discapacidad física, déficit musculoesquelético, visual o somatosensorial que afecte al funcionamiento de los miembros superiores

3.2.1.3 Pacientes con EP

▪ **Procedencia**

Los pacientes que participaron en este estudio pertenecían al área sanitaria de A Coruña, englobando a pacientes que acudían a la consulta de Trastornos Motores del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Todos ellos habían sido diagnosticados de enfermedad de Parkinson idiopática (según los criterios de diagnóstico de la UK Society Brain Bank) (Hughes et al., 1992). En el estudio fueron incluidos 6 sujetos.

Previamente a la realización de los estudios miembros del equipo NEUROcom acudieron a la consulta para contactar con los pacientes, a los que se les entregó una hoja de información del estudio en la misma consulta. En esta hoja también se informó al paciente de que no debe modificar ninguna rutina terapéutica en el caso de decidir su libre participación en el estudio.

▪ **Criterios de selección**

- Criterios de inclusión:
 - Presentar un diagnóstico de EP idiopática
 - Presentar un régimen estable en la medicación (no realizarse modificaciones en la medicación o en las dosis durante el estudio)
 - Tener una puntuación en el MMSE \geq 24 puntos

- Criterios de exclusión:
 - Padecer otro tipo de afectación neurológica
 - Presentar algún tipo de déficit musculoesquelético, visual o somatosensorial que imposibilite la ejecución de las tareas.

3.2.2 Evaluación de la muestra

Previamente a la realización de las pruebas del estudio, y de cara a su caracterización, los sujetos fueron sometidos a una pequeña evaluación que se detalla a continuación:

3.2.2.1 Evaluación cognitiva:

Consiste en la aplicación del test MMSE (Folstein et al., 1975), utilizando la versión española modificada por Lobo y colaboradores en 1979. Se trata de un método ampliamente utilizado para detectar deterioro cognitivo, en donde las características esenciales que se evalúan son: orientación espacio-temporal; atención, concentración y memoria; capacidad de abstracción (cálculo); lenguaje; percepción visuo-espacial; y capacidad para seguir instrucciones básicas. La puntuación total del test es de 30 puntos, en la que: una puntuación entre 27-30 es normal; una puntuación de 12-24 supone un deterioro cognitivo; una puntuación de 9-11 supone demencia. El test permite correcciones en función de la edad y del nivel de estudios del paciente.

3.2.2.2 Evaluación neurológica:

Para esta evaluación se han empleado dos escalas de valoración específicas de la enfermedad:

- Escala UPDRS

Se trata de una test que permite el estudio de los síntomas y su evolución (Fahn & Elton, 1987; Goetz et al., 2007). El test se compone de diferentes ítems agrupados en cuatro secciones fundamentales: estado mental, conducta y estado de ánimo; actividades de la vida diaria; examen motor; y complicaciones de la terapia. La escala consta de un total de 42 ítems y varios sub-ítems cada uno con una escala de

CAPÍTULO 3: SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

puntuación de 0 a 4 en función de la severidad de los déficits presentados (a mayor puntuación, mayor severidad).

- Escala de Hoehn y Yahr

Clasifica al paciente en varios estadios (5, con 2 sub-fases) en función del grado de desarrollo de la enfermedad. Siendo las puntuaciones más bajas una menor evolución de la enfermedad (Hoehn & Yahr, 1967).

- Tulia

Se trata de una escala corta y de fácil aplicación que se emplea para el estudio de la apraxia del miembro superior. Incluye la evaluación de la imitación y la pantomima, el sujeto está sentado delante del examinador con ambos antebrazos apoyados en la mesa (Dovern, Fink, & Weiss, 2012).

3.2.2.3 Evaluación de dominancia:

Para identificar la dominancia de los participantes se pasó la escala *Edinburgh Handedness Inventory* (EHI) (Oldfield, 1971).

3.2.3 Instalaciones utilizadas

Todas las pruebas realizadas a lo largo de este estudio se han llevado a cabo en las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña, en las cuales el grupo de investigación de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) tiene sus laboratorios.

La parte del estudio destinado al reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo en la unidad de trastornos del movimiento del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

3.2.4 Material utilizado

3.2.4.1 Material para la evaluación de la cinemática del movimiento de alcance en un entorno real

Los materiales utilizados en este entorno son los mismos que se emplearon para la evaluación del movimiento de alcance empleados en el estudio 1 (ver punto 3.1.3.1).

3.2.4.2 Sistema de Realidad Virtual para la evaluación (y entrenamiento) del movimiento de alcance

El sistema de RV se componía de cuatro estructuras fundamentales: el programa 3D que recreaba el entorno virtual, el control de la aplicación 3D, el dispositivo de inmersión en el entorno virtual y el dispositivo que permitía el seguimiento de los movimientos del sujeto en el entorno virtual (ver figura 3.4).



Figura 3.4. Esquema de los materiales que componen el sistema de realidad virtual y las principales conexiones entre ellos. A través del control de la aplicación 3D se crea el entorno 3D que el sujeto observa a través de los dispositivos de inmersión, las gafas *Head Mounted Display* (HMD). Se pueden recrear los movimientos del sujeto a través del seguimiento de los mismos con la cámara y los marcadores de la mano.

- **Programa 3D que genera el entorno virtual**

El entorno virtual fue creado con Ogree3D (<http://www.ogre3d.org>) escrito en lenguaje de programación C++. El principal elemento de la aplicación 3D es el avatar virtual. Se diseñó un modelo 3D genérico de un ser humano mediante Maya (versión 2010), un programa de modelado 3D que permite crear un entorno con un nivel de detalle significativo para garantizar la inmersión del sujeto. El entorno virtual estaba compuesto por una habitación cuadrada, aséptica, con una representación genérica virtual de un ser humano, en concreto lo que la persona veía en la inmersión virtual eran unas manos apoyadas sobre una mesa en la habitación, en la figura 3.5 se muestra una

representación del entorno virtual creado. Dentro de este entorno el sujeto observaba unas dianas virtuales.

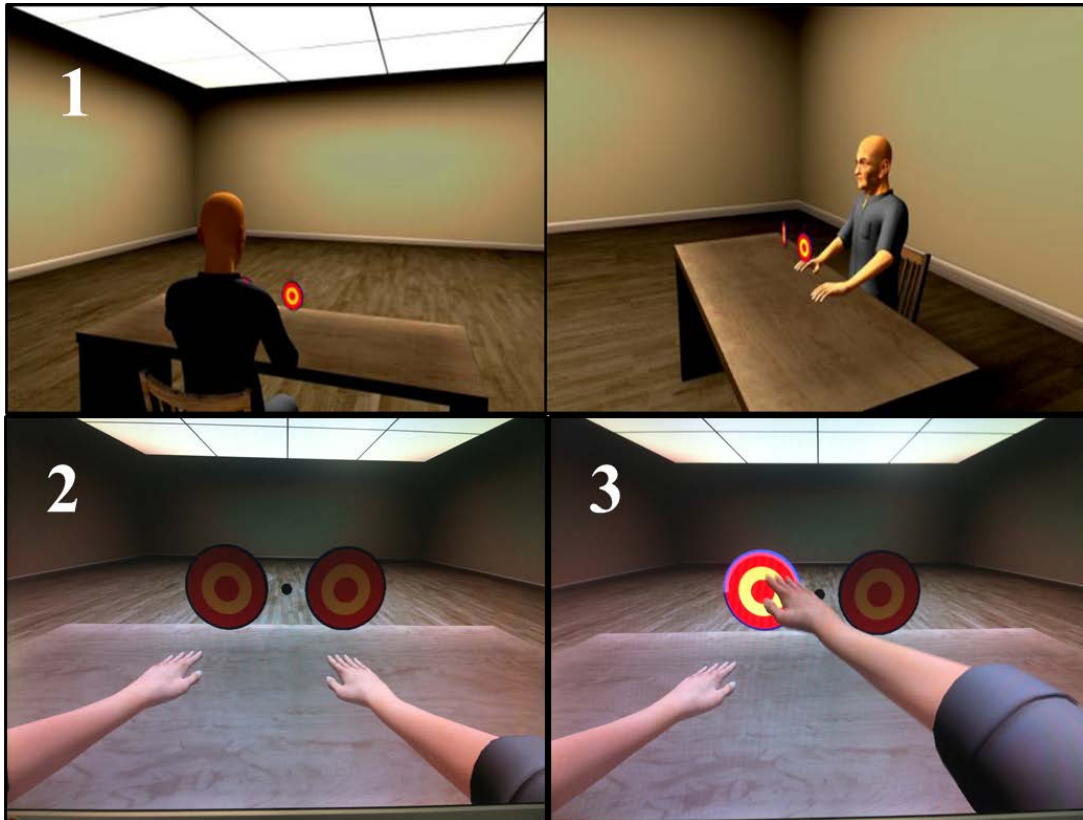


Figura 3.5. Imágenes de la escena virtual. 1) Muestra el entorno virtual desde diferentes perspectivas, durante la inmersión se presenta en primera persona y el participante solamente observa los brazos del avatar como continuación de los suyos, como se muestra en 2 y 3. 2) Dianas virtuales. 3) Iluminación de la diana contralateral con el brazo proyectado hacia la misma.

▪ **Control de la aplicación 3D**

El control de la aplicación 3D (ver figura 3.6) es una interfaz gráfica de usuario, un programa informático que proporciona un entorno visual sencillo que permitía al investigador comunicarse con el sistema operativo y en concreto con el programa 3D. A través del control de la aplicación se podían modificar aspectos sobre el programa 3D, como indicar el modo en el que se quería que funcione el sistema de RV, *modo animación* o *seguimiento*. También se podían modificar aspectos del movimiento de alcance observado como que diana se iluminaba o indicar el tiempo exacto en el que se iluminaba la diana.

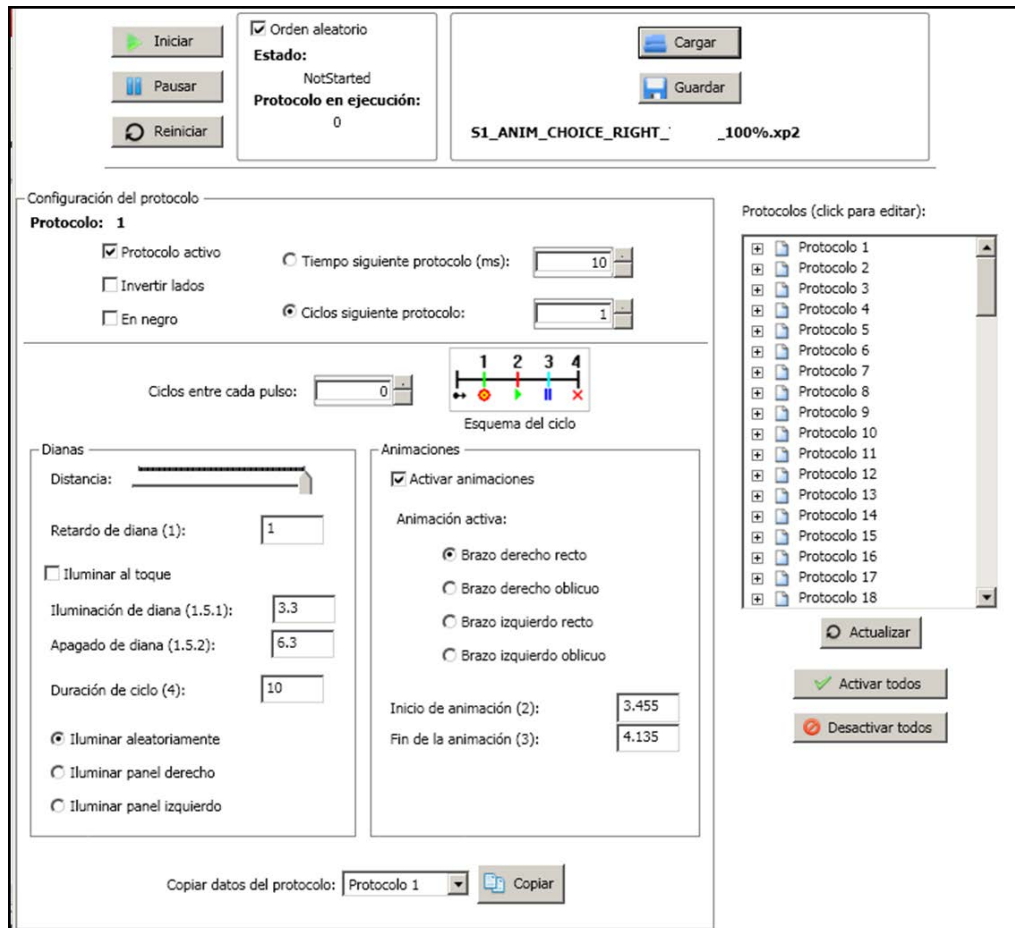


Figura 3.6. Control de la aplicación 3D sobre movimiento de alcance. En ella se pueden indicar las diferentes opciones para el movimiento virtual de alcance generado.

▪ **Inmersión en el entorno – gafas HMD**

Para la correcta inmersión en el entorno virtual se empleó un dispositivo HMD (*Head Mounted Display*), un dispositivo montado en la cabeza en forma de gafas, en la figura 3.7 se muestran las gafas empleadas para este estudio. Con ellas se reproducía la imagen virtual creada por el programa 3D en el ordenador. Las gafas HMD son un dispositivo que proporciona un entorno de realidad virtual inmersivo y oclusivo que consiste en dos pantallas situadas delante de los ojos del usuario, de forma que éste queda totalmente aislado del mundo real, ya que no lo ve. Estas pantallas pueden proporcionar visión monoscópica, se presenta la misma imagen para ambos ojos, o estereoscópica (como la utilizada en el estudio), en la que se presentan imágenes ligeramente diferentes para cada ojo de forma sincrónica, con el fin de proporcionar una

mayor sensación de realismo y siendo fundamental para crear la percepción de profundidad.



Figura 3.7. Gafas HMD para la inmersión en el entorno de realidad virtual. A) Modelo Vuzix iWear VR920. B) Adaptación de las gafas para el estudio mediante la colocación de espuma para garantizar un completo aislamiento del mundo real. C) Gafas colocadas en el sujeto.

El modelo de gafas HMD empleado para este estudio fue Vuzix iWear VR920 con visión estereoscópica, proporcionando una imagen para cada ojo, garantizando así la inmersión 3D. Incluía un sistema de seguimiento del movimiento de la cabeza para una mayor inmersión. El dispositivo permitía aumentar o disminuir el tamaño de la imagen que la persona observaba para adoptar una posición y tamaño de los miembros superiores similar a la del sujeto. Estas gafas tienen una resolución de hasta 1024 x 768 píxeles, una frecuencia de refresco de 60Hz, superior a la velocidad de fotogramas necesaria para permitir que el sistema visual perciba un movimiento continuo (Holcombe, 2009). Tienen un peso de 100 gramos aproximadamente y la conexión al ordenador se realiza mediante un cable USB.

- **Seguimiento de los movimientos del sujeto**

Los movimientos del sujeto se siguieron mediante un dispositivo *Asus Xtion Pro Life* dotado con una cámara RGB, sensible al movimiento y los colores, sensor infrarrojo y sensor de profundidad. Se realizaba el seguimiento de los movimientos del sujeto gracias al sistema de localización de profundidad, que sumado a su cámara convencional RGB permitía la captura en los 3 ejes espaciales. La cámara captura a 60 imágenes por segundo con una resolución de captura de 320 x 240.

El sistema seguía las manos de la persona gracias a unos marcadores de colores específicos que se colocaban en las manos (un marcador de distintos colores para cada mano (ver figura 3.8). A partir de los marcadores de la mano se creaba un modelo tridimensional que representaba el movimiento de la mano y del brazo del sujeto del entorno real dentro del entorno virtual observado por él a través de las gafas HMD.

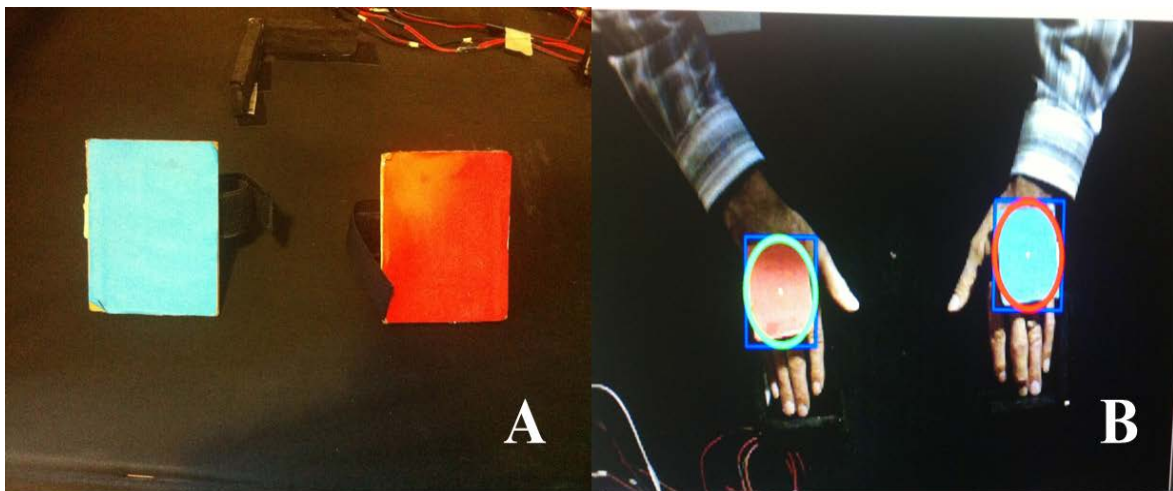


Figura 3.8. Marcadores para el seguimiento de los movimientos las manos. A) Cartulinas de colores, un color para mano derecha y otra mano izquierda. B) Sistema para la detección del movimiento de las manos.

- **Funcionamiento del sistema de Realidad Virtual**

En el programa de RV y a través del control de la aplicación se podían configurar dos modalidades de trabajo:

- *Seguimiento* (en inglés *tracking*)

El seguimiento del movimiento del sujeto consistía en la captura de los movimientos y su recreación en tiempo real (*on-line*) en el entorno virtual. Se realizaba mediante los datos posicionales en las tres dimensiones proporcionados con una única cámara, el dispositivo *Asus Xtion Pro Life*.

- *Animación* (característica de funcionamiento no utilizada en este 2º estudio)

En la animación el programa 3D generaba un entorno virtual en el que el avatar puede realizar movimientos de características configurables por el investigador a través del control de la aplicación. Será utilizado en estudios posteriores por lo cual las características de las animaciones serán descritas en dicho momento.

3.2.5 Protocolo

Como objetivo de este estudio se planteaba validar el sistema de realidad virtual, para ello los sujetos debían realizar el movimiento de alcance en ambos entornos, real y virtual, para así conocer si las características del movimiento diferían por el hecho de realizarlo en entornos distintos.

En ambos entornos el sujeto debía estar sentado en una silla, con los brazos reposando sobre la mesa de manera similar a la descrita en el primer estudio.

3.2.5.1 Movimiento de alcance en el entorno real

La ejecución de este movimiento se realizaba de la misma manera que para el caso del estudio 1.

3.2.5.2 Movimiento de alcance en el entorno virtual

Mediante el control de la aplicación 3D se iniciaba la ejecución del programa en la modalidad configurada por el investigador previamente (en el caso de la modalidad de *animación*, no utilizada en este estudio, se configuraban también los tiempos de movimiento del avatar). A continuación, se presentaban dos dianas de colores enfrente al usuario. El investigador pedía al sujeto que tocara con su mano la diana que se iluminaba, lo que requería que éste proyectase sus brazos para alcanzarlas. Tras “tocar” virtualmente estas dianas el usuario debía devolver el brazo a su posición original, al punto de partida. Además de la diana virtual, el protocolo se llevó a cabo en el mismo

entorno que en la modalidad real, de forma que el contacto con la diana virtual se producía al mismo tiempo que el contacto con la diana real, dado que el entorno virtual recreaba la disposición de las dianas del entorno real.

En la modalidad seguimiento el sistema capturaba los movimientos del usuario en el entorno real y los trasladaba en “*tiempo real*” al entorno virtual. Y en la modalidad animación el sistema reproducía el movimiento con los tiempos establecidos por el investigador.

3.2.5.3 Diseño del estudio

En todos los grupos, se realizó una evaluación de los movimientos de alcance en dos días, separados por una semana, en ambos entornos, real y virtual (ver tabla 3.2).

Realizaron movimientos de alcance simple ipsilaterales y movimientos de alcance complejos (con opción ipsilateral y contralateral). Se consideró que los resultados del estudio 1 ya aportaban información suficiente con respecto a la diferencia en la lateralidad del movimiento de alcance por lo que para este estudio no se incluyeron movimientos de alcance simple contralaterales, sí se incluyeron como parte de los movimientos de alcance complejos. De este modo evitamos evaluaciones demasiado largas que pudieran generar fatiga o pérdida de atención en los participantes.

Para cada una de las tareas se incluyó un *catch trial* aleatorizado y los movimientos se presentaron aleatorizados con tres periodos de preparación diferentes. Todas las tareas se ejecutaron en dos velocidades y con el brazo dominante:

- Velocidad preferida: se trataba de una velocidad auto-regulada y confortable para el propio sujeto al que se le indicaba “debes realizar el movimiento a una velocidad cómoda, ni muy rápido ni muy lento tras la iluminación de la diana”.
- Velocidad máxima: el movimiento debía ser ejecutado lo más rápido posible, al sujeto se le indicaba “debes realizar el movimiento lo más rápido que puedas tras la iluminación de la diana”.

Tabla 3.2. Esquema de las evaluaciones realizadas en el estudio 2.

<u>EVALUACIÓN REAL/VIRTUAL. DÍA 1 Y DÍA 2 (separados por una semana)</u>
EVALUACIÓN DE 2 TAREAS (en brazo dominante):
<ul style="list-style-type: none">- <u>En RV y Real:</u>- Tarea de alcance simple ipsilateral: 12 movimientos ipsilaterales + 1 <i>catch trial</i>- Tarea de alcance compleja: 24 movimientos (12 movimientos ipsilaterales y 12 movimientos contralaterales) + 1 <i>catch trial</i>- Cada tarea se realizó a velocidad comfortable y a velocidad máxima- El orden de ejecución en los entornos, presentación de la tareas, y dentro de las tareas (periodo preparatorio y <i>catch trials</i>) fue aleatorizado

3.2.6 Procesamiento de las variables del estudio

Para el procesamiento de los datos se diseñaron programas en MATLAB (Mathworks, España).

A continuación, se describen cada una de las variables del estudio obtenidas durante las pruebas realizadas en ambos días de registro:

3.2.6.1 Variables del movimiento de alcance

Se analizaron la DM, y el TR_PM. Estas variables ya han sido descritas en el estudio 1 (ver apartado 3.1.6.1.)

3.2.7 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático estadístico SPSS, el valor que se consideró para cada sujeto es la mediana de todos los intentos y para cada condición experimental. Los variables se analizaron como valores absolutos.

El análisis estadístico incluyó el análisis de la validez y fiabilidad de la prueba utilizada.

- Análisis de la validez de la prueba

Para evaluar la validez de la prueba a la hora de detectar alteraciones en el movimiento de alcance entre los diferentes grupos poblacionales se realizó un ANOVA de medidas repetidas (ANOVA_MR), con un factor grupo que incluye tres niveles (uno por cada grupo, sujetos jóvenes sanos, sujetos mayores sanos y sujetos con EP). La prueba se realizó en ambos entornos por lo que se incluyó el factor intra-sujeto ENTORNO (con dos niveles, REAL y VIRTUAL). Además la prueba se realizó en dos días diferentes por lo que se incluyó también el factor intra-sujeto DÍA (con dos niveles, DÍA1 y DÍA2, cada uno de los días de evaluación), OPCIÓN (con dos niveles: SIMPLE y COMPLEJA), LATERALIDAD (con dos niveles: IPSILATERAL y CONTRALATERAL), PERIODO PREPARATORIO (con tres niveles: 500, 1000 y 1500 ms), y el factor MÚSCULO (con tres niveles DELTOIDES, BÍCEPS y TRÍCEPS).

Debido a la naturaleza exploratoria de este estudio, y al reducido tamaño de la muestra que no permite alcanzar elevados niveles de potencia estadística en el análisis de las interacciones entre múltiples factores, hemos reducido el análisis a la evaluación de los efectos principales, y su interacción con el factor DIA y el factor GRUPO. De tal modo, se expresa la existencia de diferencias significativas para cada efecto principal, y si dichos efectos dependen del día, y a su vez, si se expresan de distinta manera en los tres grupos de participantes.

- Análisis de la fiabilidad de la prueba

La fiabilidad de la prueba se obtuvo comparando los resultados obtenidos para cada variable entre los datos obtenidos en el primer día de evaluación y segundo día, realizado una semana después y bajo las mismas condiciones.

Se analizó la consistencia en la ejecución entre ambos días y en el entorno real y virtual calculando el Coeficiente de correlación intra-clase (CCI)

Antes del análisis de cada variable se comprobó la normalidad de las distribuciones con la prueba Kologomorov-Smirnov para una muestra. Cuando se empleó un ANOVA MR se aplicó la corrección de Greenhouse-Geisser en caso de violación de la esfericidad. Para todos los casos se ha considerado que las diferencias fueron significativas si se obtenía un valor de $p \leq 0.05$.

3.3 ESTUDIO III: ENTRENAMIENTO DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN REALIDAD VIRTUAL PARA LA REEDUCACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

El objetivo de este estudio piloto fue evaluar los efectos de un entrenamiento del movimiento de alcance en un entorno de RV. Para ello evaluamos los cambios en los TR y duración de los movimientos de alcance, así como en la excitabilidad cortical después de un protocolo entrenamiento de dos semanas en pacientes con EP. La hipótesis de partida planteaba una mejora en la ejecución del movimiento por parte de los pacientes si ésta se condicionaba con la observación de un movimiento de alcance realizado de manera más funcional.

Los pacientes ejecutaban el movimiento de alcance durante la observación de un movimiento realizado por el avatar virtual (en primera perspectiva). El movimiento observado tenía unas características más fisiológicas que las del ejecutado por el paciente.

3.3.1 Descripción de la muestra

3.3.1.1 Pacientes con EP

- ***Procedencia***

El protocolo de reclutamiento fue el mismo que el realizado para el estudio 2 (ver punto 3.2.13.).

De los 28 pacientes con EP a los que se les proporcionó la información del estudio, finalmente 20 cumplieron los criterios de inclusión y acordaron participar en el estudio (ver figura 3.9). Los pacientes fueron asignados al azar en 2 grupos de 10 participantes: grupo control (GC) y experimental (GE), los cuales presentaron unos datos clínicos que se muestran en el apéndice 1.

- ***Criterios de selección***

Los criterios de selección para este estudio fueron los mismos que para el estudio 2 (ver punto 3.2.13.).

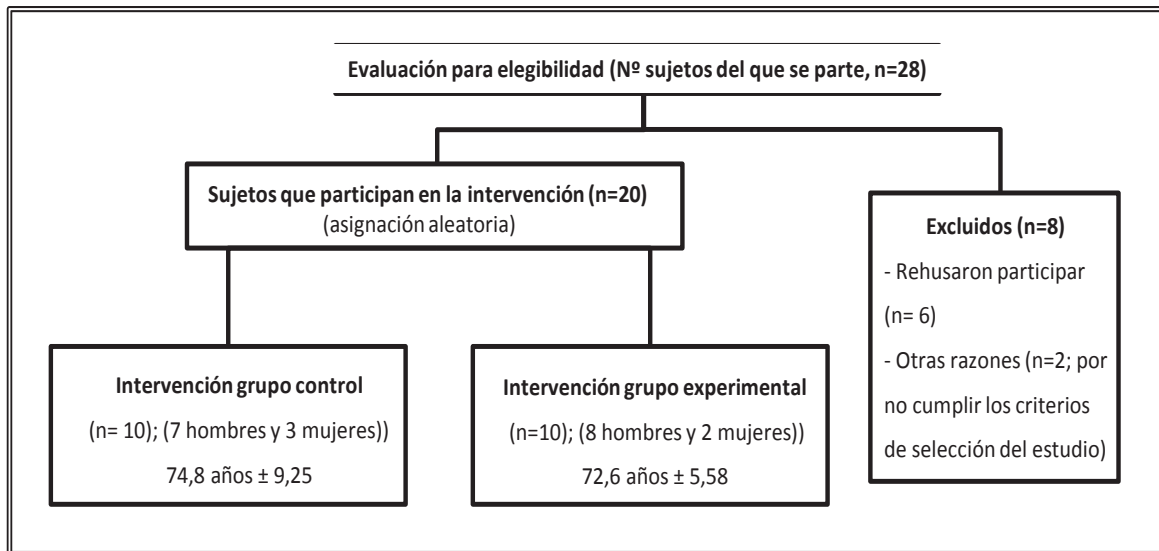


Figura 3.9. Diagrama de flujo en el que se representa el número de sujetos que participaron en el estudio 3. Se dividen en dos grupos, grupo control y grupo experimental. Se representa el número de sujetos que participaron en cada grupo, su género y su media de edad.

3.3.1.2 Evaluación de la muestra

Se evaluó la apraxia de los miembros superiores con un test específico, TULIA (Dovern et al., 2012). Ninguno de los sujetos incluidos en el estudio mostró alteraciones en la imitación de los movimientos.

Previamente a la realización de las intervenciones correspondientes los pacientes fueron sometidos a una evaluación que incluyó: evaluación cognitiva (MMSE), evaluación neurológica (UPDRS y Escala de Hoehn y Yahr) (ya descritas en el apartado 3.2.2 del estudio 2).

3.3.2 Instalaciones utilizadas

Tanto las evaluaciones como las intervenciones realizadas a lo largo de este estudio se han llevado a cabo en las instalaciones de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña, en las cuales el grupo de investigación de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom) tiene sus laboratorios.

La parte del estudio destinado al reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo en la unidad de trastornos del movimiento del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

3.3.3 Material utilizado

3.3.3.1 Material durante la evaluación de la excitabilidad cortical

- ***Estimulación magnética transcraneal***

Se realizó la evaluación de la excitabilidad cortical mediante el registro de potenciales motores evocados mediante EMT en el músculo tríceps (cabeza lateral). Se aplicó la EMT sobre M1 empleando una bobina en forma de ocho de 70 mm posicionado tangencialmente sobre el cráneo e induciendo una corriente postero-anterior. Se proporcionaron pulsos de EMT monofásicos simples (modelo de EMT Magstim 200²) sobre el área cortical identificando como hot-spot el músculo tríceps. Los potenciales evocados motores fueron registrados mediante un CED1401 mkII, previa amplificación (x1000) y filtrado (3-3000Hz) de la señal electromiográfica, mediante un sistema Digitimer D360.

- ***Sensor de fuerza electrónico BIOMETRICS***

Para este estudio se colocó un sensor de fuerza en los apoyabrazos de la silla en la que el paciente estaba sentado durante la evaluación de la excitabilidad cortical. Se empleó para determinar de forma precisa la fuerza de extensión del codo realizada por el paciente durante las evaluaciones.

3.3.3.2 Movimiento de alcance en entorno real

Los materiales utilizados para el tanto para el entrenamiento como la evaluación en este entorno fueron que los presentados en estudios previos (ver apartado 3.1.3.1).

3.3.3.3 Movimiento de alcance en entorno virtual: sistema de realidad virtual, arquitectura del software

El material utilizado para realizar el entrenamiento en el entorno virtual fue el mismo que para el utilizado en la validación del entorno virtual presentada en estudio 2 (ver apartado 3.2.4.2). Sin embargo, para este tercer estudio se utilizó una característica del sistema de RV previamente no usada, y es la que permite presentar estímulos en forma de movimientos del avatar predefinidos por el investigador, que se conoce como animación. Estos movimientos son totalmente configurados por el experimentador y fueron presentados a través del mismo sistema de control de la aplicación 3D previamente descrito en el estudio 2, en perspectiva de 1ª persona. La perspectiva de 1ª

persona aumenta la sensación de “agencia” y durante la observación de la misma se alcanza una mayor tasa metabólica en estructuras corticales motoras que si se observa en perspectiva de 3ª persona (Jackson, Meltzoff, & Decety, 2006).

La configuración del movimiento a través del control de la aplicación 3D en modalidad animado permite indicar la velocidad del movimiento realizado por el avatar, el momento en el que se levanta la mano a modo de inicio del movimiento, el momento en el que finaliza el movimiento (el avatar apoya de nuevo la mano en la mesa virtual), así como indicar que brazo ejecuta el movimiento.

3.3.4 Protocolo

El protocolo se diseñó para evaluar el efecto de un entrenamiento orientado a la tarea del alcance, y consistía en condicionar el movimiento del paciente mediante la observación el mismo movimiento, pero con características menos patológicas que el realmente realizado por el paciente. Los EP se entrenaron durante 8 sesiones, realizadas en 2 semanas. Tanto el GC y GE entrenaron en el sistema de RV descrito en el estudio II. Mientras el GE realizó sus movimientos condicionados por la observación de los movimientos del avatar virtual (dado que estos eran animados a demanda por el investigador), el GC realizó un protocolo con las mismas características que el del GE pero los movimientos presentados por el avatar virtual no estaban animados por el experimentador, sino que reproducían los movimientos ejecutados por el paciente. Esto permite comparar los efectos del condicionamiento de los movimientos (GE) controlando los efectos de la práctica motora aislada (GC).

En cada sesión de intervención los dos grupos ejecutaron el movimiento en ambos entornos, real y virtual. Así el GE (en el que los movimientos del avatar se configuraban para condicionar la ejecución del sujeto) ejecutó a modo preferido en el entorno real, y a máxima en RV (en el que su ejecución se condicionaba); el GC ejecutó en modo preferido en RV (en el que el sistema capturaba y reproducía los movimientos del paciente por medio del avatar) y a modo máximo en el entorno real. De esta forma, se consiguió que ambos grupos ejecutasen en los dos entornos (para control del posible efecto placebo); en las dos velocidades, máxima y preferida; pero sólo un grupo fue condicionado por los movimientos del avatar virtual (el GE), sirviendo la ejecución del

CAPÍTULO 3: SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

GC para conocer los efectos de dicho condicionamiento bajo similares niveles de tasa de práctica y exposición al sistema de RV.

La evaluación del efecto del entrenamiento se realizó en base a un total de tres evaluaciones en estado OFF de la medicación del paciente, una antes de iniciar la intervención (evaluación PRE), una el día siguiente de la última sesión (POST 1), y de nuevo una semana después (POST 2). Las evaluaciones se realizaron en OFF debido a que por la naturaleza de las mismas (de excitabilidad más comportamiento) tenían una duración aproximada de dos horas, por lo que la evaluación durante ON sería complicada en participantes en las que fármaco no produjese una respuesta estable a lo largo de toda la evaluación (Jankovic, 2005; Obeso et al., 2008). Por otra parte, el estado OFF es el que refleja las características parkinsonianas de los participantes. Cabe destacar, sin embargo, que el entrenamiento se realizó en fase ON, debido a que es conocido que los efectos terapéuticos de las intervenciones en EP son dependientes del nivel de DA disponible en el cerebro de los participantes (Kéri, Nagy, Levy-Gigi, & Kelemen, 2013), y a que la duración de los entrenamientos era más reducida.

La terapia se realizó únicamente con el brazo dominante, pero las evaluaciones incluyeron la exploración de ambos brazos. Estudios previos de nuestro grupo de investigación en EP (Robles-García et al., 2016), y de otros investigadores indican que la práctica con un solo brazo puede tener efectos en el brazo contralateral, lo que demuestra la posibilidad de un aprendizaje bilateral después de la práctica unilateral (Kidgell, Stokes, & Pearce, 2011).

Entre la evaluación PRE y el POST 1 se realizaron las 8 sesiones de intervención, que fueron ejecutadas a la misma hora todos los días en estado ON de la medicación del paciente, la duración de las sesiones fue de 30 minutos aproximadamente. Todos los participantes ejecutaron con la mano dominante, aunque el efecto del protocolo de intervención fue evaluado, como se ha comentado previamente, en ambos brazos y hemisferios.

Tanto las evaluaciones como el número de sesiones fueron idénticas para ambos grupos (figura 3.10).

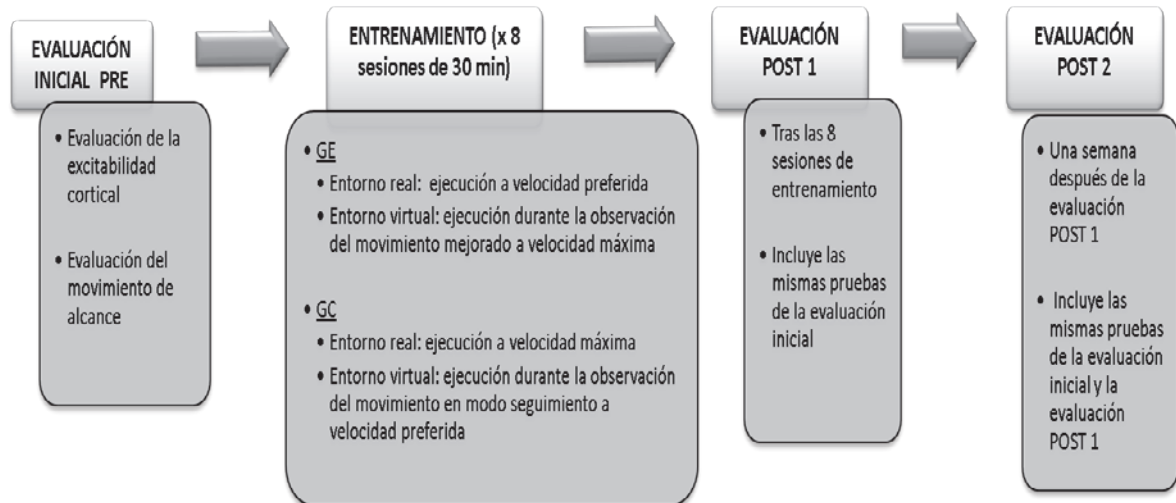


Figura 3.10. Resumen de la intervención realizada en ambos grupos, experimental y control. Se divide en tres evaluaciones y un entrenamiento con 8 sesiones de una duración de 30 min. aproximadamente.

A continuación, se detalla el diseño del entrenamiento y las evaluaciones del mismo, ampliando la información proporcionada en la figura 3.10.

3.3.4.1 Grupo experimental

El grupo experimental estuvo formado por 10 pacientes con EP.

▪ **Entrenamiento del GE en el entorno de RV**

La intervención que recibieron estos pacientes está basada en la interacción entre sistema visual y sistema motor durante la observación y ejecución del movimiento (Brass, Bekkering, & Prinz, 2001). Según hemos explicado en la introducción, el sistema motor aumenta su excitabilidad durante la observación de los movimientos (Fadiga et al., 1995); en base a ello, el protocolo introducido en este grupo pretende beneficiarse de dicha interacción durante la ejecución del movimiento. Los sujetos del GE realizaron el movimiento de alcance en RV. Se les pidió reaccionasen ante el estímulo-respuesta (iluminación de la diana) tan rápido como les era posible. La consigna dada a los pacientes fue *“Observa el punto negro que se encuentra entre las dos dianas, tan pronto como la diana se ilumine realiza el movimiento lo más rápido posible hasta alcanzar la diana”*. La configuración del sistema de RV permitía que el contacto con la diana se produjese al mismo tiempo en los entornos real y virtual. En el entorno virtual los participantes observaban las dianas, el punto de fijación, y los brazos

del avatar virtual. Los brazos del avatar virtual se presentaban en perspectiva de primera persona como una proyección de los propios ya que esto facilita el efecto de la observación en el sistema motor (Jackson et al., 2006). Los tres elementos, diana, fijación y ambos brazos estaban dentro del campo visual de los pacientes, mostrados a través del HMD. Para la ejecución de la tarea no se les dio ninguna consigna a los pacientes en relación a las acciones que llevarían a cabo los brazos del avatar virtual; sin embargo, durante el entrenamiento las características de las acciones de los brazos del avatar virtual fueron modificadas, con el objetivo de maximizar el beneficio producido por la ejecución de los movimientos durante la observación. Para ello, y durante la ejecución de las diferentes sesiones experimentales, las características del movimiento del brazo del avatar (TR y DM) fueron ajustadas tomando las referencias de los TR y DM de cada sujeto en la evaluación PRE. De tal modo, los TR y DM de los movimientos del avatar virtual fueron progresivamente reducidos durante el entrenamiento. Establecimos 4 patrones de animación de los movimientos del avatar virtual para cada paciente: 100% (en el que el TR y DM eran iguales a los registrados durante la PRE evaluación); 110% (en los que tanto TR como DM eran un 10% menores); 120% y 130% (con TR y DM un 20 y 30% menores respectivamente). Por lo tanto, durante la ejecución del movimiento el paciente observaba en su campo visual el movimiento del avatar virtual “mejorado” por la animación. Es importante puntualizar que las instrucciones dadas al paciente incidían en que su respuesta se produjese ante la iluminación de la diana, sin que se le proporcionase a los mismos ninguna consigna sobre las características del movimiento del avatar virtual.

▪ ***Entrenamiento del GE en el entorno real***

En el entorno real los participantes observaban las dianas y el punto de fijación reales. Para la ejecución del movimiento de alcance en el entorno real se les pidió a los pacientes que reaccionasen ante el estímulo-respuesta (iluminación de la diana) a una velocidad preferida, esto es, una velocidad autodeterminada que resultase cómoda. La consigna dada fue *“Observa el punto negro que se encuentra entre las dos dianas, tan pronto como la diana se ilumine realiza el movimiento a una velocidad que resulta cómoda para ti hasta alcanzar la diana”*.

3.3.4.2 Grupo control

El grupo control está formado por 10 pacientes con EP que cumplen los criterios de selección anteriormente citados.

- **Entrenamiento del GC en el entorno de RV**

En el mismo sistema de RV que el GE, los participantes del GC observaban las dianas, el punto de fijación, y los brazos del avatar virtual presentados en perspectiva de primera persona y los tres elementos, diana, fijación y ambos brazos estaban dentro del campo visual de los pacientes, mostrados a través del HMD. El sistema de RV se configura en la modalidad de seguimiento de tal forma que los pacientes observan en el entorno virtual el movimiento que ellos mismos ejecutan. Para este grupo, se le pidió a los pacientes que reaccionasen ante el estímulo-respuesta (iluminación de la diana) a una velocidad preferida, esta fue la misma consigna que la indicada en el entrenamiento en real del GE: *“Observa el punto negro que se encuentra entre las dos dianas, tan pronto como la diana se ilumine realiza el movimiento a una velocidad que resulte cómoda para ti hasta alcanzar la diana”*, la configuración del sistema de RV permitía que el contacto con la diana se produjese al mismo tiempo en los entornos real y virtual.

- **Entrenamiento del GC en el entorno Real**

En el entorno real los participantes observaban las dianas y el punto de fijación reales. Para este entrenamiento los pacientes deben ejecutar del movimiento de alcance tras el estímulo-respuesta (iluminación de la diana) a una velocidad máxima, de modo que la consigna dada fue *“Observa el punto negro que se encuentra entre las dos dianas, tan pronto como la diana se ilumine realiza el movimiento lo más rápido posible hasta alcanzar la diana”*.

3.3.4.3 Estructura de cada sesión de entrenamiento

El entrenamiento consistió en 8 sesiones de entrenamiento, con una duración aproximada de 30 minutos por sesión. Estas sesiones se realizaron a lo largo de dos semanas, 4 sesiones por semana aproximadamente.

En cada sesión los sujetos realizaron la ejecución de los movimientos en dos bloques, uno en entorno real y otro en virtual. Cada bloque incluía los movimientos representados en la tabla 3.3.

Tabla 3.3. Detalle de los movimientos realizados en cada uno de los entornos.

Bloque movimiento alcance en real				Bloque movimiento alcance en RV		
8 mov. simple ipsilaterales + 1 <i>catch trial</i>	8 mov. simple contralaterales + 1 <i>catch trial</i>	16 mov. complejos (8 ipsi. + 8 contra.) + 1 <i>catch trial</i>	5 min de descanso	8 mov. simple ipsilaterales + 1 <i>catch trial</i>	8 mov. simple contralaterales + 1 <i>catch trial</i>	16 mov. complejos (8 ipsi. + 8 contra.) + 1 <i>catch trial</i>
<ul style="list-style-type: none"> - En cada una de las sesiones ambos grupos ejecutaban en ambos entornos, con un orden aleatorizado para cada sujeto. - Había 10 s de descanso entre movimientos y un descanso de 5 minutos entre bloques. - A cada condición (simple ipsilateral, simple contralateral, y complejo) se le añadió un “<i>catch trial</i>”, con el mismo objetivo que para los estudios anteriores. Los pacientes ejecutaron el mismo número de movimientos en ambos entornos y en dos velocidades, máxima y preferida. 						

Como se ha descrito en la descripción del entrenamiento para cada uno de los grupos la ejecución de los movimientos se realizaba en diferentes velocidades, el GE ejecutaba en entorno real a velocidad preferida y en virtual a máxima, y el GC ejecutaba en el entorno real a máxima velocidad y en virtual a preferida. Para el caso del GE el entorno virtual estaba en modo animación y se realiza una progresión de los tiempos calculados en porcentajes como se detalla en la tabla 3.4.

Tabla 3.4. Progresión de los porcentajes de animación en el movimiento de alcance en el entorno virtual para el grupo experimental. El 100% (en el que el TR y DM eran iguales a los registrados durante la PRE evaluación); 110% (en los que tanto TR como DM eran un 10% menores); 120% y 130% (con TR y DM un 20 y 30% menores respectivamente).

Movimiento de alcance en el entorno virtual_Grupo experimental							
Sesión 1	Sesión 2	Sesión 3	Sesión 4	Sesión 5	Sesión 6	Sesión 7	Sesión 8
100%	100-110% (4 de cada)	110-120% (4 de cada)	120%	120-130% (4 de cada)	120-130% (4 de cada)	130%	130%

3.3.4.4 Evaluaciones del entrenamiento

Mientras que el protocolo de entrenamiento implicaba únicamente el brazo dominante las evaluaciones se realizaron en ambos brazos y hemisferios. De forma que, cada evaluación incluía primero una evaluación de la excitabilidad cortical en ambos hemisferios y posteriormente una evaluación cinemática del movimiento de alcance en ambos brazos, se escogió este orden para evitar que la ejecución cinemática pudiera afectar a la evaluación de la excitabilidad. El orden de evaluación de ambos hemisferios y brazos fue se organizó de forma aleatoria para cada paciente, esto siempre fue igual para cada paciente en las tres evaluaciones.

- ***Evaluación de la excitabilidad cortical***

Para obtener los datos necesarios para evaluar la excitabilidad cortical se empleó la EMT. La exploración se realizó con el paciente cómodamente sentado en una silla en un ambiente tranquilo (ver figura 3.11).

La EMT (Magstim 200²) se empleó para obtener los PME del músculo tríceps (cabeza lateral) realizando un registro de la actividad electromiográfica con electrodos de superficie Ag-Ag/Cl colocados en el vientre muscular y tendón del músculo. Se estudió el tríceps debido a su rol esencial en la proyección del brazo (mediante la extensión del codo) hacia adelante en el espacio peri-personal (Buneo, Soechting, & Flanders, 1994; d'Avella & Lacquaniti, 2013). El pulso de EMT sobre M1 contralateral al brazo de registro del PME se focalizó en área cortical correspondiente al tríceps (salvo en el caso de la evaluación del periodo de silencio ipsilateral, que se ubicó sobre el área del tríceps ipsilateral). Para ello se empleó una bobina en forma de ocho, con 70 mm de diámetro, colocada tangencialmente sobre el cráneo produciendo así una corriente postero-anterior. El punto de referencia se determinó buscando la ubicación en el que se obtenía un PME de máxima amplitud y consistencia para una intensidad determinada del estimulador. Una vez identificado este punto se marcó sobre el cuero cabelludo con un marcador. La correcta posición de la bobina fue controlada visualmente y corregida a partir de esta marca, si era necesario, en los periodos interestímulo.

La amplitud de los PME fue amplificada x250-1000 y filtrada (3-3000Hz) con el amplificador D360 (Digitimer, Welwyn Garden City, Herts).

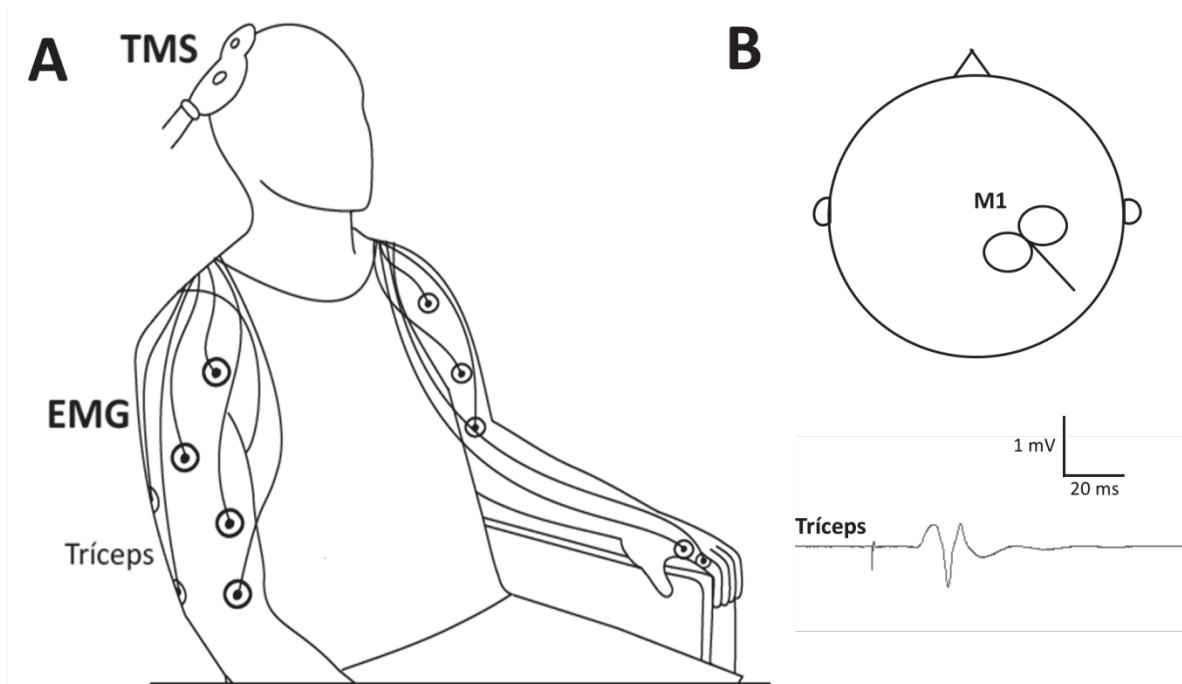


Figura 3.11. Evaluación de la excitabilidad cortical de los pacientes con estimulación magnética transcraneal. A) Representación de la posición de los pacientes durante la evaluación, sentado en una silla y con los brazos apoyados, esta fue una posición cómoda para el paciente y para el evaluador. B) Potencial motor evocado del músculo de referencia, tríceps.

Previamente a la obtención de las variables se determinaron los siguientes valores:

- Umbral motor en reposo (UMR) y umbral motor en activación (UMA) solicitándole al paciente que realice una pequeña contracción del mismo músculo. El UMR se definió como la intensidad mínima de estímulo necesaria para obtener un PME identificable en al menos el 50% de los estímulos aplicados ($50 \mu\text{V}$ en 5 de los 10 pulsos de EMT) (Kammer, Beck, Thielscher, Laubis-Herrmann, & Topka, 2001; Rossini et al., 1994). El UMA se obtuvo de la misma manera que para el caso del UMR pero solicitándole al paciente que realizara una pequeña contracción del tríceps (aprox. 10% de la máxima contracción isométrica) y la amplitud requerida fue de $200 \mu\text{V}$ aproximadamente (Rossini et al., 1994).

A continuación, se obtuvieron las siguientes variables de la excitabilidad cortical en el orden en el que se presentan:

- Curva estímulo/respuesta en reposo. Se obtuvo mediante el registro de los PME utilizando estímulos de intensidad supraumbral, al 110%, 125% y 140% del UMR.

- Curva estímulo/respuesta en activación. Se obtuvo de la misma forma que para la curva input output en reposo y con las mismas intensidades (110%, 125% y 140% del UMR) pero solicitándole al sujeto que realice una contracción del tríceps (aprox. 20% de la máxima contracción isométrica, proporcionando al sujeto feed-back del nivel de fuerza ejecutado en cada momento).

Para cada intensidad y durante la evaluación en reposo, se procedió a estimular la M1 de los pacientes tantas veces como fuesen necesarias hasta conseguir el registro 5 PME por cada una de las intensidades utilizadas, sin presencia de actividad EMG basal aumentada previa al estímulo (descartando los pulsos con actividad basal aumentada y visible producto de la activación muscular del paciente o producto del temblor). La frecuencia de estimulación fue 0.16Hz. Se procedió de una manera similar durante la evaluación en activación, comprobando que el nivel de fuerza ejecutado por los pacientes se ajustase al 20% MVC requerido) hasta obtener 5 PME. Se registró un PME cada 30 segundos. Se consideró la mediana de los 5 PME para cada una de las intensidades de estimulación.

Finalmente, para evaluar el efecto de la intervención en el control inhibitorio de los pacientes con EP se evaluaron el periodo de silencio cortical y el periodo de silencio ipsilateral.

- Periodos de silencio cortical (PSC). Se obtuvo a partir de los registros de los PME en activación. Entre cada estímulo de EMT había 30 segundos. Para la obtención de esta variable fue necesario que el paciente realizase una contracción muscular voluntaria (CMV) que fue medida con un sensor de fuerza (Biometrics P200), esta contracción se realizó durante 3 segundos y el pulso de EMT se producía durante esta contracción. Al inicio del estudio se les solicitó a los pacientes que hicieran una máxima contracción muscular voluntaria (CMVmax) sobre sensor de fuerza para determinar el grado máximo de contracción y así poder calcular 20% de la CMVmax utilizada para obtener el PS (ver figura 3.12).

- Periodo de silencio ipsilateral (PSI). Se registraron 10 PSI por cada hemisferio, de los cuales 5 con se obtuvieron con una intensidad del 85% y otros 5 con una intensidad

CAPÍTULO 3: SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

del 95% de la potencia máxima del estimulador de EMT. Esta variable se obtuvo de forma muy similar al PSC pero solicitando al sujeto la realización del 100% de su CMVmax durante 3 segundos. Para evitar la fatiga el intervalo entre estímulo (y contracción) se aumentó a 1 minuto (ver figura 3.12).

Se consideraron los valores mediana de cada variable para cada una de las intensidades de estimulación.

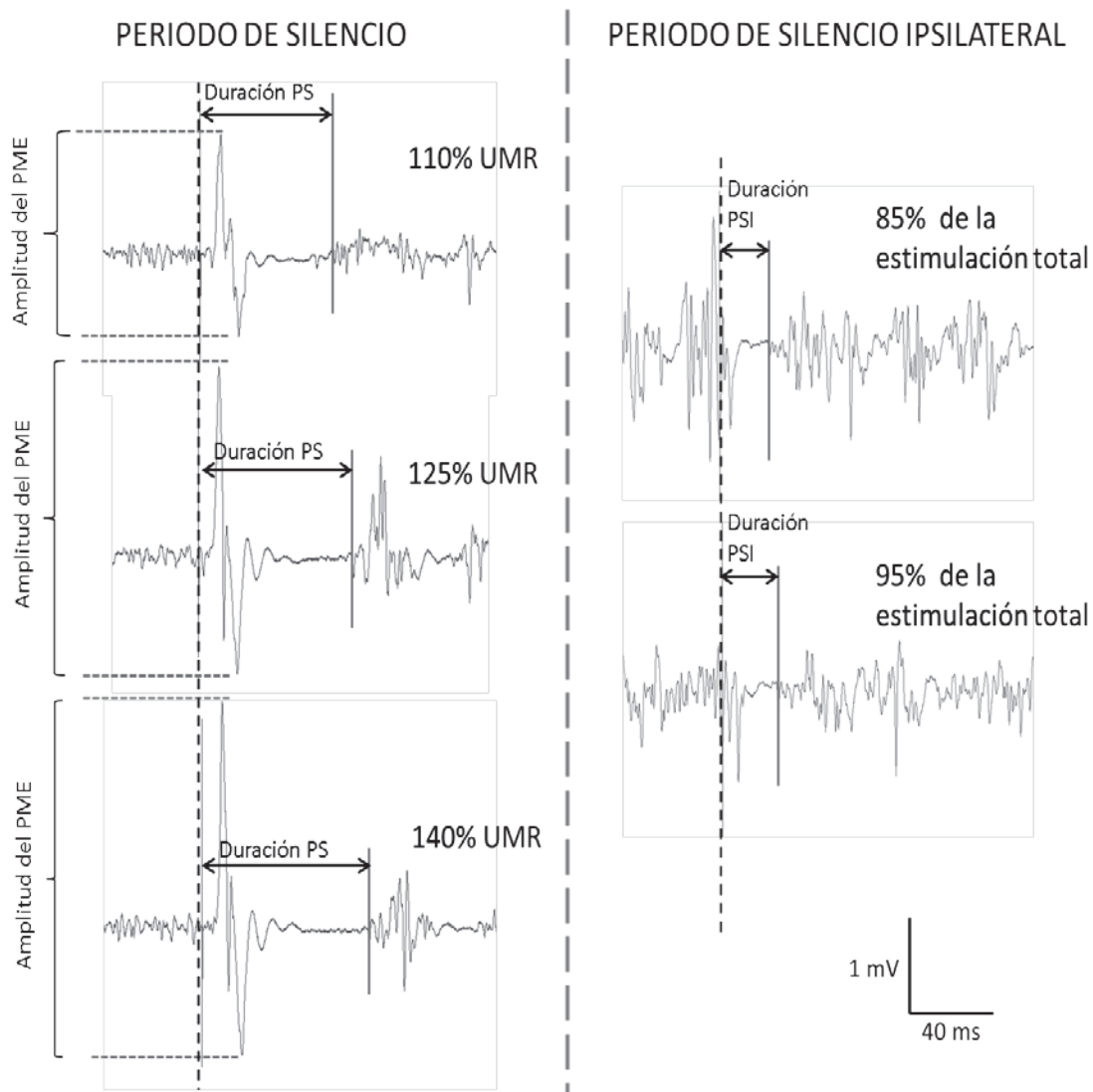


Figura 3.12. Ejemplo de los PME, PSC y PSI obtenidos en el músculo tríceps braquial. La evaluación de la excitabilidad cortical incluye la curva estímulo/respuesta en reposo y en activación, se midió la amplitud del PME calculando pico a pico. En el caso de la curva estímulo/respuesta en activación se obtuvo también la duración del PS para las intensidades 110%, 125% y 140% del UMR. También se ha calculado la duración del PSI con una intensidad del 85% y al 95% de la intensidad total del estimulador. La línea a trazados se superpone (en los registros) con el artefacto de estimulación.

▪ ***Evaluación cinemática del movimiento de alcance***

Para esta evaluación se les pidió a los sujetos que realizaran el movimiento de alcance a máxima velocidad únicamente en el entorno real, y con ambos brazos. Se evaluaron los mismos movimientos que los utilizados en las sesiones de intervención (8 movimientos de alcance simple ipsilaterales, 8 movimientos de alcance simple contralaterales y 17 movimientos de alcance complejos), repetidos con ambas miembros, dominante y no dominante. El orden de esta evaluación también fue aleatorizado dejando 5 minutos de descanso entre la evaluación de uno y otro brazo. Los periodos de preparación (intervalos entre el estímulo de alerta/preparación y el estímulo-respuesta) fueron los mismos que los utilizados en las sesiones de intervención (1000 y 1500 ms).

Se empleó el mismo material utilizado para la evaluación del movimiento de alcance del estudio I (ver punto 3.1.3.1.).

3.3.5 Procesamiento de las variables del estudio

Para el procesamiento de los datos se han empleado el programa Signal 4 y programas específicamente diseñados con MATLAB (The MathWorks).

A continuación, se describen cada una de las variables del estudio obtenidas durante las tres evaluaciones de la intervención (PRE, POST1 y POST2).

Para el análisis de las variables del movimiento de alcance se emplearon los valores absolutos de la ejecución del sujeto. Para los datos del análisis de la excitabilidad se emplearon unos valores normalizados. Se utilizó un factor de normalización que para todas las variables fue el promedio de los valores de todos los sujetos de ambos grupos de la evaluación inicial (PRE).

3.3.5.1 Variables del movimiento de alcance

- Se analizarán la DM, el TR_PM (a partir de los registros EMG); así como sus CV's. El TR_PM y DM ya han sido descritas en el estudio 1 y 2 (ver apartado 7.6.1.). El TR_PM se analizó en los músculos deltoides y tríceps. No analizamos el músculo bíceps debido a que los pacientes presentaban mucha actividad EMG basal y gran variabilidad de la misma durante la fase de preparación del movimiento en este músculo.

- Para este tercer estudio se añadió el análisis del tiempo de reacción (TR) obtenido a partir de las placas situadas bajo la mano del sujeto. Se define como el periodo de tiempo que se comprende desde el momento en el que se ilumina la diana hasta el momento en el que el sujeto levanta la mano.

3.3.5.2 Variables de la excitabilidad cortical

- Valores de los umbrales motores. Tanto UMR como UMA.
- Amplitud de los PME en reposo y en activación. El PME_{reposo} se calculó a partir de las curvas estímulo/respuesta obtenidas con intensidades al 110%, 125% y 140% del UMR. Las amplitudes fueron inspeccionadas visualmente y se determinaron automáticamente con los programas Signal 4 y Matlab (The MathWorks).
- Duración del periodo de silencio cortical (PSC), se calculó desde el inicio del artefacto de EMT hasta la reanudación de la actividad EMG tras el silencio electromiográfico. La determinación de su duración (así como la del PSI) se realizó por un investigador que desconocía el grupo y evaluación al que pertenecía al registro.
- Duración del periodo de silencio ipsilateral (PSI), su cálculo se realizó igual que para el PS.

3.3.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete informático estadístico SPSS, el valor que se consideró para las variables de estudio en cada sujeto fue la mediana de todos los intentos en cada condición experimental.

3.3.6.1 Evaluación de las diferencias entre GE y GC antes de comenzar el entrenamiento

Las diferencias entre grupos en los umbrales motores en PRE fueron evaluadas con un ANOVA_MR, con el factor intra-sujeto TIPO DE UMBRAL con dos niveles (UMR y UMA). Se incluyó el factor inter-sujeto GRUPO también con dos niveles (GE y GC). Se realizaron ANOVA independientes para cada hemisferio.

Las diferencias en las amplitudes de los PME de las curvas de estímulo/respuesta, tanto en reposo como en activación, entre los grupos también fueron analizadas mediante un ANOVA_MR. Para cada hemisferio el factor intra-sujeto INTENSIDAD consideraba la amplitud de respuesta para las 3 diferentes intensidades (110%, 125% y 140%); el factor inter-sujeto GRUPO tuvo 2 niveles (GE y GC).

Para el PSC y el PSI se empleó el mismo modelo de análisis que para las amplitudes del PME en las curvas de estímulo/respuesta pero para el PSI el factor intensidad incluía únicamente dos niveles (85% y 95% del total de la estimulación) junto con el factor Grupo (niveles: GE y GC).

Para evaluar posibles diferencias entre GE y GC en las DM, TR y TR_PM, y sus CV antes de iniciar el tratamiento realizamos una ANOVA de medidas repetidas para cada una de las variables. Los factores intra-sujeto fueron OPCIÓN (simple y compleja), LATERALIDAD (ipsi y contralateral), DOMINANCIA (brazo dominante y no dominante). En el TR_PM y CV además de los factores previamente indicados contamos con el factor MÚSCULO (deltoides y tríceps).

3.3.6.2 Efecto del entrenamiento

Para entender los efectos del protocolo de entrenamiento, se analizó como las variables estudiadas cambian después del entrenamiento (POST) y como se recuperan tras un periodo de descanso de una semana (POST 2). Se emplearon modelos de ANOVA_MR similares a los descritos previamente, pero añadiendo en todos los casos el factor intra-sujeto EVALUACIÓN, que incluye tres niveles: PRE, POST y POST 2.

Previamente a este análisis fue necesario conocer si los datos correspondían a distribuciones normales utilizando la Prueba de normalidad Kolmorov-Smirnov. Cuando se empleó un ANOVA MR, aplicando la corrección de Greenhouse-Geisser en caso de violación de la esfericidad. Para todos los casos se ha considerado que las diferencias fueron significativas si se obtenía un valor de $p \leq 0.05$.

Capítulo 4

Resultados

4.1 RESULTADOS ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA FIABILIDAD EN LAS RESPUESTAS CINEMÁTICAS Y DE RECLUTAMIENTO MIOELÉCTRICO DURANTE LOS MOVIMIENTOS DE ALCANCE

4.1.1 Análisis de la validez de la prueba

4.1.1.1 Duración del movimiento

El análisis de la DM considerando los dos días de evaluaciones no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el primer y segundo día de ejecución (ver Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Resultados de la duración del movimiento en ambos días

Variables	Factor día	Factor dominancia	Factor opción	Factor lateralidad	Factor periodo preparatorio
Duración del movimiento	$F_{1,8}=0,009$ $p=0,928$	$F_{1,8}=10,19$ $p=0,013$	$F_{1,8}=1,49$ $p=0,258$	$F_{1,8}=47,15$ $p<0,001$	$F_{2,16}=0,68$ $\varepsilon=0,6$ $p=0,452$
Interacción con factor día	n.a.	$F_{1,8}=0,006$ $p=0,938$	$F_{1,8}=0,812$ $p=0,394$	$F_{1,8}=0,212$ $p=0,657$	$F_{2,16}=4,442$ $\varepsilon=0,6$ $p=0,056$

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En ambos días se observó que la DM fue más breve cuando los sujetos ejecutaban con el brazo dominante ($F_{1,8}=10,19$; $p=0,013$), al igual que en los movimientos hacia la diana ipsilateral comparados con los contralaterales ($F_{1,8}=47,15$; $p<0,001$). Estos efectos se pueden observar en la figura 4.1. Ninguno de los factores principales interaccionó significativamente con el factor DIA.

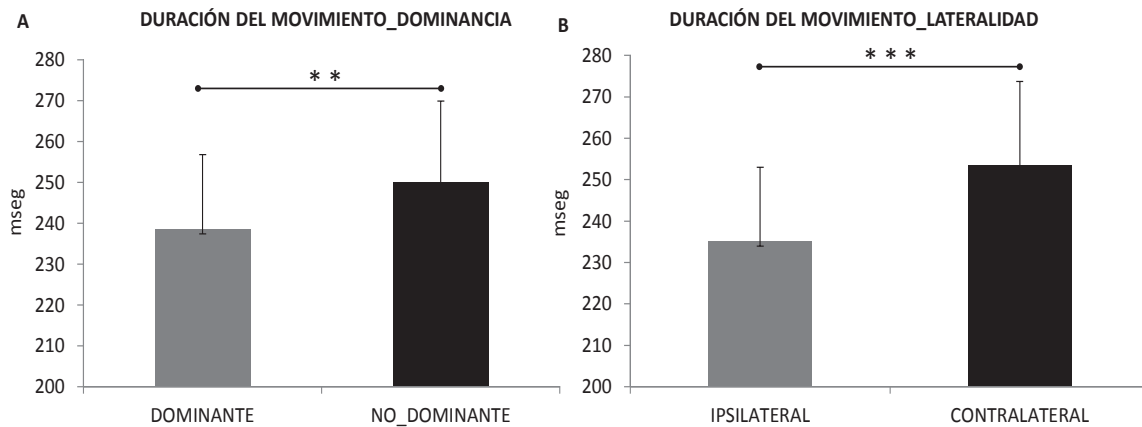


Figura 4.1. Duración del movimiento en función de la dominancia (A) y lateralidad del movimiento (B). La DM fue más breve cuando el sujeto ejecuta con la mano dominante, también cuando lo hacía a la diana ipsilateral.

4.1.1.2 Tiempo de reacción pre-movimiento

El análisis del TR_PM no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el primer y segundo día de evaluación (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Resultados del tiempo de reacción pre-movimiento en ambos días

Variables	Factor día	Factor dominancia	Factor opción	Factor lateralidad	Factor periodo preparatorio	Factor músculo
TR_PM	$F_{1,8}=1,135$ $p=0,279$	$F_{1,8}=4,9$ $p=0,058$	$F_{1,8}=90,83$ $p<0,001$	$F_{1,8}=6,75$ $p=0,032$	$F_{2,16}=2,69$ $\epsilon=0,6$ $p=0,131$	$F_{2,16}=73,25$ $p<0,001$
Interacción con factor día	n.a.	$F_{1,8}=0,796$ $p=0,398$	$F_{1,8}=2,463$ $p=0,155$	$F_{1,8}=0,072$ $p=0,795$	$F_{2,16}=0,252$ $\epsilon=0,6$ $p=0,780$	$F_{2,16}=1,304$ $p=0,299$

El TR_PM fue más breve cuando había una sola opción (ie., simple) comparado con la opción compleja ($F_{1,8}=90,83$; $p<0,001$). En los movimientos a la diana ipsilateral el TR_PM fue más breve que en los contralaterales ($F_{1,8}=6,75$; $p=0,032$). También se mostraron diferencias en la latencia del TR_PM con respecto al músculo analizado,

siguiendo un patrón deltoides-bíceps-tríceps ($F_{1,8}=73,25$; $p<0,001$) en todas las condiciones. Estos efectos se representan en la figura 4.2.

Ninguno de los factores principales interaccionó significativamente con el factor DIA.

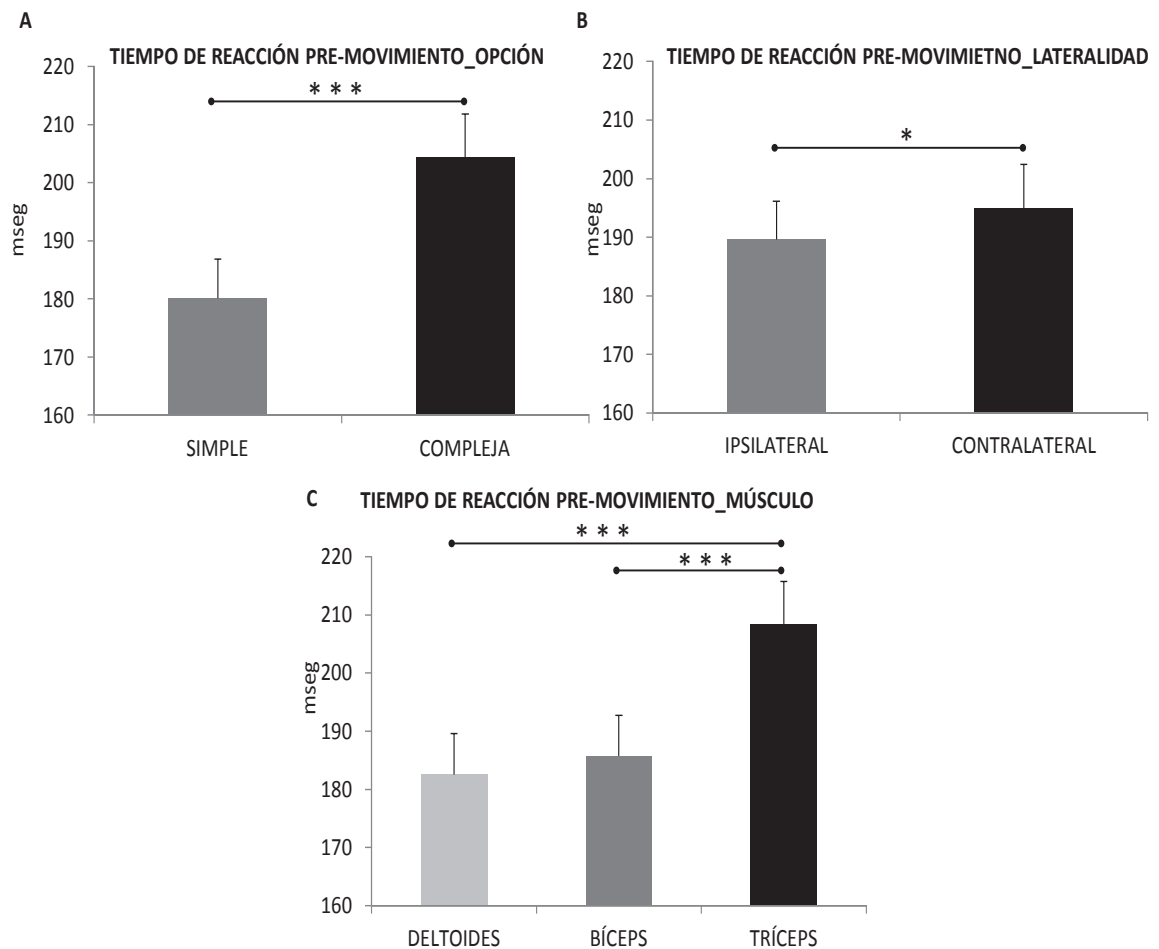


Figura 4.2. Tiempos de reacción pre-movimiento en función de la opción de la tarea (A), lateralidad (B) y músculo (C). Los TR_PM fueron más breves cuando la tarea de movimiento de alcance era simple, también cuando era hacia la diana ipsilateral. El músculo que antes se activó fue el deltoides, seguido del bíceps y del tríceps.

4.1.2 Análisis de la fiabilidad de la prueba

4.1.2.1 Duración del movimiento

Los datos del análisis del coeficiente de correlación intra-clase muestran que la DM presentó una elevada consistencia entre los dos días de evaluación (CCI=0,97 [0,92-0,99]; $p<0,001$).

4.1.2.2 Tiempo de reacción pre-movimiento

Los datos del análisis del coeficiente de correlación intra-clase muestran que el TR_PM presentó una elevada consistencia entre los dos días de evaluación (CCI=0,90 [0,85-0,94]; $p < 0,001$).

4.2 RESULTADOS ESTUDIO II: DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN UN ENTORNO DE REALIDAD VIRTUAL

4.2.1 Análisis de la validez de la prueba

4.2.1.1 Duración del movimiento

El análisis de la DM considerando las dos evaluaciones realizadas en ambos días no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el primer y segundo día de ejecución en todos los grupos (Tabla 4.3). Esto se representa en la figura 4.3.

Tabla 4.3. Resultados de la variable duración del movimiento en los grupos

Variables	Factor día	Factor real/realidad virtual	Factor velocidad	Factor lateralidad	Factor periodo preparatorio
Duración del movimiento simple	$F_{1,20}=0,05$ $p=0,818$	$F_{1,20}=11,55$ $p=0,003$	$F_{1,20}=138,57$ $p<0,001$	n.a.	$F_{2,40}=1,58$ $p=0,218$
Duración del movimiento compleja	$F_{1,20}=0,19$ $p=0,663$	$F_{1,20}=25,5$ $p<0,001$	$F_{1,20}=105,063$ $p<0,001$	$F_{1,20}=40,04$ $p<0,001$	$F_{2,40}=2,77$ $p=0,074$

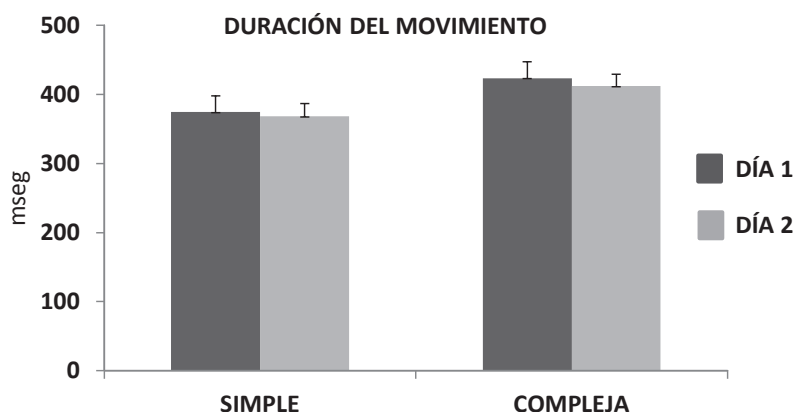


Figura 4.3. Resultados para la duración del movimiento en los tres grupos en ambos días en base al factor OPCIÓN, simple y compleja.

Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de si la ejecución se realizaba en el entorno real (REAL) o en el virtual (RV) en todos los grupos (ver figura 4.4 y tabla 4.3). La duración del movimiento es mayor cuando los sujetos ejecutaban en el entorno virtual.

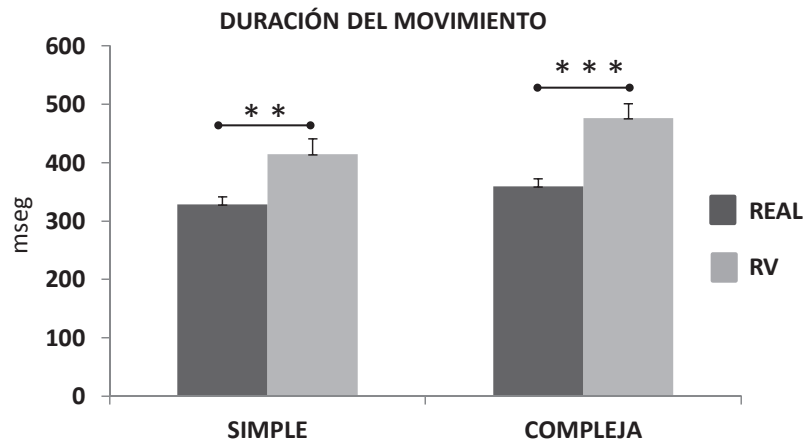


Figura 4.4. Resultados de la duración del movimiento de los tres grupos durante la ejecución del movimiento en base al factor OPCIÓN, simple y compleja, y en ambos entornos, REAL y RV.

Todos los grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas en la DM en función de si la ejecución se realizaba a velocidad preferida o a velocidad máxima, ambos días y en ambos entornos.

La DM en la opción de ejecución compleja fue diferente para la lateralidad del objetivo ($F_{1,20}=40,04$; $p<0,001$), mostrando que los movimientos ipsilaterales son más rápidos que los contralaterales, sucediendo en ambos entornos y en ambos días.

Además, los resultados para la DM simple mostraron las siguientes interacciones con el factor grupo: DÍA x VELOCIDAD x GRUPO ($F_{2,20}=3,71$; $p=0,043$) y DÍA x VELOCIDAD x GRUPO ($F_{4,40}=2,91$; $p=0,033$).

Los resultados para la DM compleja mostraron las siguientes interacciones con el factor grupo: VELOCIDAD x GRUPO ($F_{2,20}=7,23$; $p=0,004$) y LATERALIDAD x GRUPO ($F_{2,20}=4,42$; $p=0,026$).

Estas interacciones estadísticamente significativas indican un diferente comportamiento en la ejecución en los tres grupos. Por ello, se procedió a repetir el ANOVA para cada grupo (Tabla 4.4).

Tabla 4.4. Resultados de la duración del movimiento en los tres grupos separados

Variables	Factor día	Factor real/realidad virtual	Factor velocidad	Factor lateralidad	Factor periodo preparatorio
ENFERMOS PARKINSON					
Duración del movimiento simple	$F_{1,5}=0,12$ $p=0,745$	$F_{1,5}=1,63$ $p=0,258$	$F_{1,5}=21,34$ $p=0,006$	n.a.	$F_{2,10}=0,39$ $p=0,689$
Duración del movimiento compleja	$F_{1,5}=0,06$ $p=0,816$	$F_{1,5}=5,41$ $p=0,068$	$F_{1,5}=18,18$ $p=0,008$	$F_{1,5}=0,32$ $p=0,599$	$F_{2,10}=0,77$ $p=0,491$
MAYORES SANOS					
Duración del movimiento simple	$F_{1,6}=0,079$ $p=0,788$	$F_{1,6}=10,70$ $p=0,017$	$F_{1,6}=57,36$ $p<0,001$	n.a.	$F_{2,12}=1,8$ $p=0,207$
Duración del movimiento compleja	$F_{1,6}=0,219$ $p=0,66$	$F_{1,6}=21,50$ $p=0,004$	$F_{1,6}=23,82$ $p=0,003$	$F_{1,6}=99,53$ $p<0,001$	$F_{2,12}=5,87$ $p=0,017$
JÓVENES SANOS					
Duración del movimiento simple	$F_{1,9}=2,12$ $p=0,180$	$F_{1,9}=14,94$ $p=0,004$	$F_{1,9}=98,25$ $p<0,001$	n.a.	$F_{2,18}=0,51$ $p=0,608$
Duración del movimiento compleja	$F_{1,9}=1,03$ $p=0,337$	$F_{1,9}=14,44$ $p=0,004$	$F_{1,9}=94,88$ $p<0,001$	$F_{1,9}=100,66$ $p<0,001$	$F_{2,18}=1,081$ $p=0,36$

Al igual que en el análisis ANOVA de los tres grupos, en el análisis de la DM en los tres grupos separados, considerando las evaluaciones realizadas en ambos días, no se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el primer y segundo día de ejecución en todos los grupos y en ambos entornos.

Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de si la ejecución se realizaba en el entorno real (REAL) o el virtual (RV), únicamente en los grupos de sujetos sanos (jóvenes y mayores) en las diferentes condiciones, pero no en los EP. Tanto los sujetos jóvenes como los mayores sanos presentaron una DM más corta en el entorno real en comparación con el virtual. Por lo tanto, estos resultados indican que en el grupo de pacientes, la evaluación de esta variable se puede realizar tanto en el entorno real como el virtual.

4.2.1.2 Tiempo de reacción pre-movimiento

El análisis del TR_PM (tabla 4.5) en las evaluaciones realizadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el primer y segundo día de ejecución. Estos resultados se representan en la figura 4.5.

Tabla 4.5. Resultados de la variable tiempo de reacción pre-movimiento en grupos

Variables	Factor día	Factor real/realidad virtual	Factor velocidad	Factor lateralidad	Factor periodo preparatorio	Factor músculo
TR_PM simple	$F_{1,20}=0,16$ $p=0,693$	$F_{1,20}=79,7$ $p<0,001$	$F_{1,20}=39,24$ $p<0,001$	n.a.	$F_{2,40}=1,03$ $p=0,366$	$F_{2,40}=35,13$ $p<0,001$
TR_PM compleja	$F_{1,20}=2,3$ $p=0,145$	$F_{1,20}=65,42$ $p<0,001$	$F_{1,20}=21,28$ $p<0,001$	$F_{1,20}=1,56$ $p=0,226$	$F_{2,40}=8,239$ $\epsilon=0,8$ $p=0,003$	$F_{2,40}=37,88$ $\epsilon=0,5$ $p<0,001$

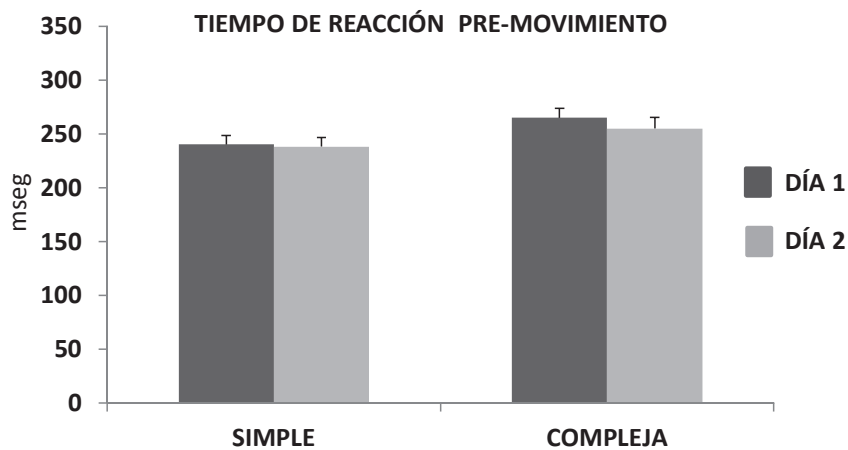


Figura 4.5. Resultados para el tiempo de reacción de los tres grupos en ambos días de ejecución en base al factor OPCIÓN, simple y compleja.

Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de si la ejecución se realizaba en el entorno real (REAL) o el virtual (RV) para todos los grupos (ver figura 4.6). En el entorno REAL el TR_PM es más corto que en el entorno virtual. Los sujetos reaccionan más tarde en el entorno virtual en todas las condiciones.

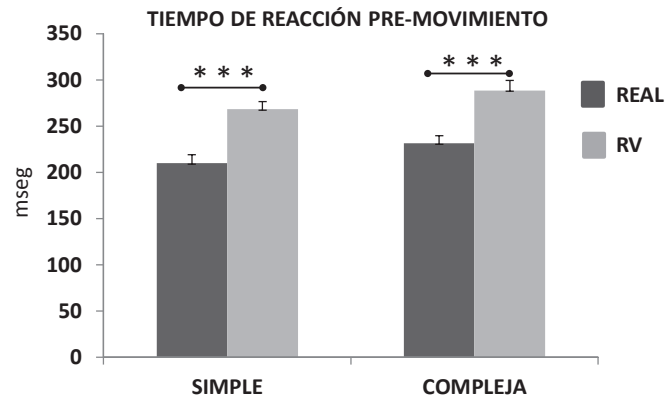


Figura 4.6. Resultados el tiempo de reacción pre-movimiento en todos los grupos en la ejecución del movimiento teniendo en cuenta la variable OPCIÓN, simple y compleja, en ambos entornos, REAL y RV (estudio 2).

Con el análisis de esta variable se obtiene también el patrón de activación de los músculos que intervienen en el movimiento de alcance, el patrón fue el mismo que para el estudio 1, el TR_PM mostraba una activación del deltoides, seguida del bíceps y finalmente del tríceps.

Los resultados para la TR_PM simple mostraron las siguientes interacciones con el factor grupo: REAL/RV x GRUPO ($F_{2,20}=5,88$; $p=0,010$); REAL/RV x VELOCIDAD x GRUPO ($F_{2,20}=3,84$; $p=0,039$) y DÍA x FOREPERIOD x GRUPO ($F_{4,40}=3,40$; $p=0,017$).

Los resultados para la TR_PM compleja mostraron las siguientes interacciones con el factor grupo: VELOCIDAD x GRUPO ($F_{2,20}=3,88$; $p=0,038$) y MÚSCULO x GRUPO ($F_{4,40}=2,72$; $p=0,043$).

Estas interacciones estadísticamente significativas indican diferencias en la ejecución de los tres grupos en las distintas condiciones. Por ello, se procedió a repetir el ANOVA para cada grupo (Tabla 4.6).

Tabla 4.6. Resultados en el tiempo de reacción pre-movimiento en los tres grupos separados

Variables	Factor día	Factor real/realidad virtual	Factor velocidad	Factor lateralidad	Factor periodo preparatorio	Factor músculo
ENFERMOS PARKINSON						
TR_PM simple	$F_{1,5}=0,57$ $p=0,485$	$F_{1,5}=23,8$ $p=0,005$	$F_{1,5}=10,25$ $p=0,024$	n.a.	$F_{2,10}=1,16$ $p=0,353$	$F_{2,10}=15,69$ $p<0,001$
TR_PM compleja	$F_{1,5}=1,79$ $p=0,238$	$F_{1,5}=18,42$ $p=0,008$	$F_{1,5}=3,48$ $p=0,121$	$F_{1,5}=0,33$ $p=0,591$	$F_{2,10}=0,47$ $p=0,639$	$F_{2,10}=42,48$ $p<0,001$
MAYORES SANOS						
TR_PM simple	$F_{1,6}=0,29$ $p=0,606$	$F_{1,6}=8,04$ $p=0,03$	$F_{1,6}=3,44$ $p=0,113$	n.a.	$F_{2,12}=0,28$ $\epsilon=0,6$ $p=0,646$	$F_{2,12}=38,87$ $p<0,001$
TR_PM compleja	$F_{1,6}=6,63$ $p=0,042$	$F_{1,6}=50,99$ $p<0,001$	$F_{1,6}=2,74$ $p=0,149$	$F_{1,6}=5,6$ $p=0,056$	$F_{2,12}=3,29$ $p=0,073$	$F_{2,12}=48,27$ $p<0,001$
JÓVENES SANOS						
TR_PM simple	$F_{1,9}=1,12$ $p=0,318$	$F_{1,9}=64,62$ $p<0,001$	$F_{1,9}=54,17$ $p<0,001$	n.a.	$F_{2,18}=0,63$ $p=0,542$	$F_{2,18}=14,75$ $\epsilon=0,5$ $p=0,003$
TR_PM compleja	$F_{1,9}=0,009$ $p=0,926$	$F_{1,9}=20,52$ $p<0,001$	$F_{1,9}=28,76$ $p<0,001$	$F_{1,9}=0,002$ $p=0,967$	$F_{2,18}=8,99$ $p=0,002$	$F_{2,18}=17,49$ $\epsilon=0,5$ $p=0,002$

El análisis del TR_PM en las evaluaciones realizadas no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el primer y segundo día de ejecución en todos los grupos. Sí se observa una diferencia estadísticamente significativa en la ejecución del TR_PM compleja únicamente para el grupo de mayores sanos, en los que se observa que en el DÍA 1 reaccionan más tarde que en el DÍA 2 ($F_{1,6}=6,63$; $p=0,042$). Para el resto de las condiciones no se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos días de ejecución, esto puede verse en la figura 4.7.

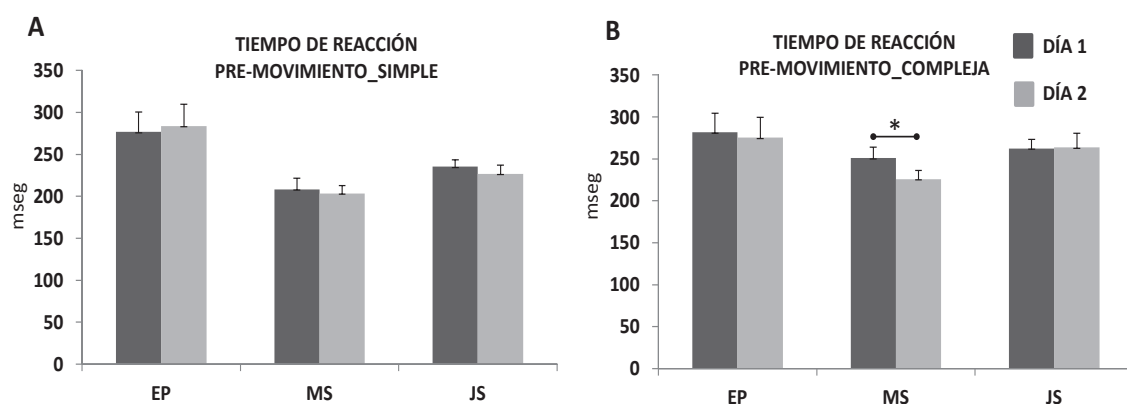


Figura 4.7. Resultados para el tiempo de reacción pre-movimiento de los tres grupos en ambos días de ejecución en base a la variable OPCIÓN, simple (A) y compleja (B), dentro del movimiento de alcance.

Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de si la ejecución se realizaba en el entorno real (REAL) o el virtual (RV) para todos los grupos (ver figura 4.8). En el entorno REAL el TR_PM es más corto que en el entorno virtual. Los sujetos reaccionan más tarde en el entorno virtual en todas las condiciones; esto condiciona el uso de la RV para evaluar esta característica en los distintos grupos.

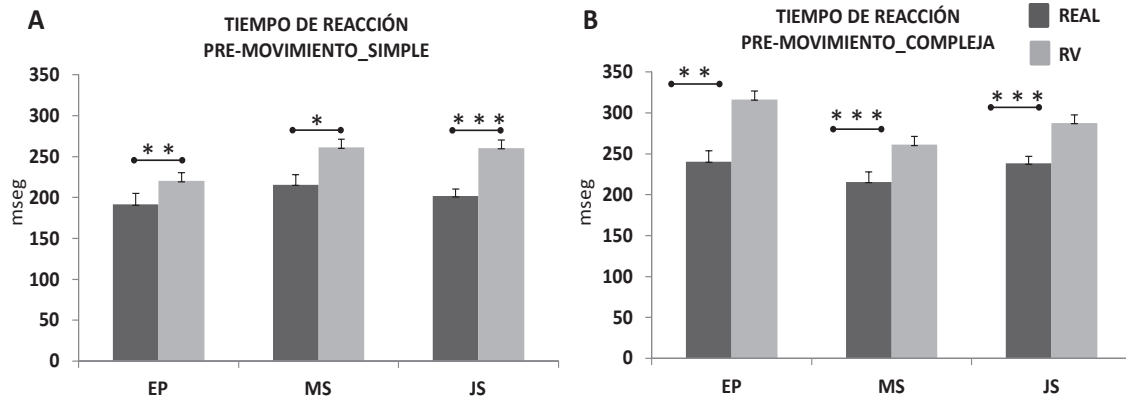


Figura 4.8. Resultados el tiempo de reacción pre-movimiento todos los grupos en la ejecución del movimiento teniendo en cuenta la variable OPCIÓN, simple (A) y compleja (B), en ambos entornos, REAL y RV.

4.2.2 Análisis de la fiabilidad de la prueba

Los datos del coeficiente de correlación intra-clase manifestaron consistencia en la ejecución entre ambos días de evaluación para ambos entornos (tabla 4.7), tanto en la DM (ver figura 4.9) como el TR_PM (ver figura 4.10).

Tabla 4.7. Coeficiente de correlación intra-clase (CCI) y su intervalo de confianza (IC) del 95% durante la ejecución en los diferentes grupos y variables (estudio 2).

	EP	MS	JS
Duración del movimiento	0,92 [0,84-0,96] p<0,001	0,95 [0,90-0,97] p<0,001	0,97 [0,92-0,99] p<0,001
Tiempo de reacción pre-movimiento	0,89 [0,83-0,92] p<0,001	0,84 [0,77-0,89] p<0,001	0,99 [0,98-0,99] p<0,001

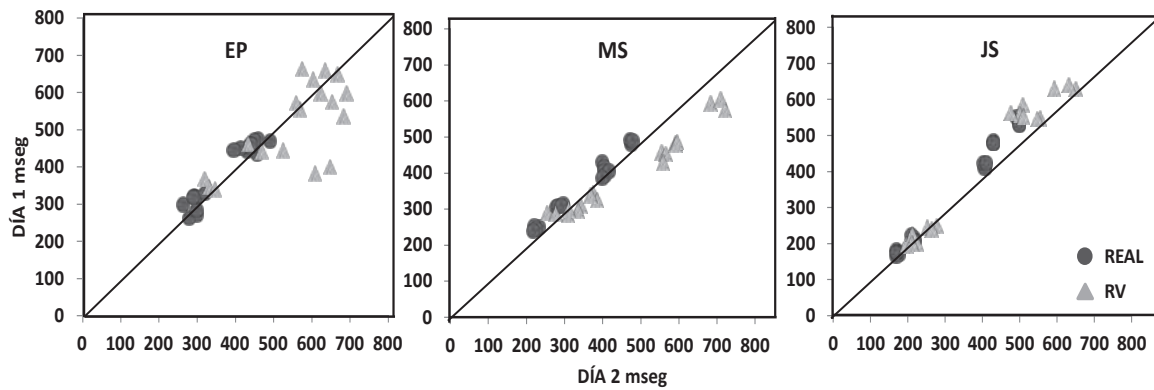


Figura 4.9. Coeficiente de correlación intraclass de la duración del movimiento entre los dos días de evaluación para cada uno de los tres grupos. En la figura se representan los datos agrupados en ambas velocidades, preferida y máxima. El gráfico de dispersión compara la ejecución entre ambos días y en ambos entornos, representándose con círculos la ejecución en el entorno real y triángulos en el entorno virtual. La línea diagonal representa la correspondencia perfecta entre el día 1 y el día 2. Se muestra una alta consistencia entre los dos días de ejecución.

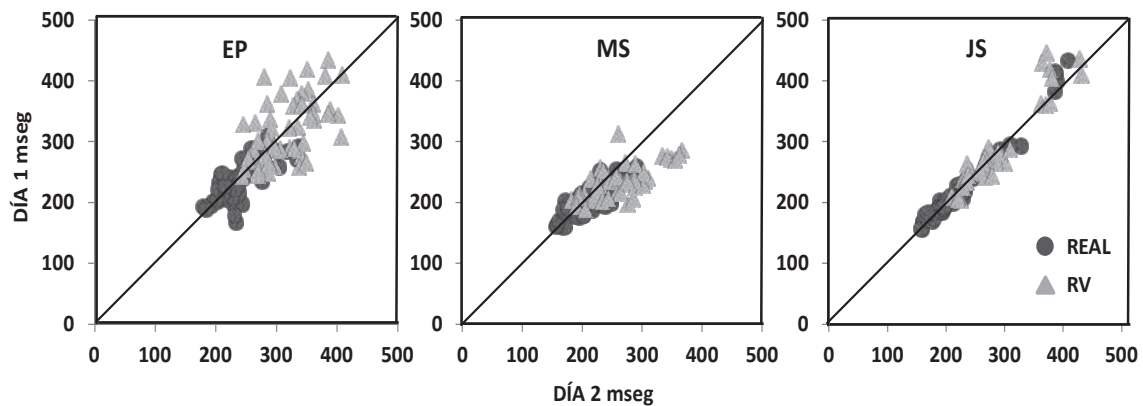


Figura 4.10. Coeficiente de correlación intraclass del tiempo de reacción pre-movimiento entre los dos días de evaluación para cada uno de los tres grupos. En la figura se representan los datos agrupados en ambas velocidades, preferida y máxima. El gráfico de dispersión compara la ejecución entre ambos días y en ambos entornos, representándose con círculos la ejecución en el entorno real y triángulos en el entorno virtual. La línea diagonal representa la correspondencia perfecta entre el día 1 y el día 2. El mayor número de puntos respecto a la figura 10 se debe al cómputo de los distintos músculos para esta variable. Se muestra una alta consistencia entre los dos días de ejecución.

4.3 RESULTADOS ESTUDIO III: ENTRENAMIENTO DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN REALIDAD VIRTUAL PARA LA REEDUCACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

4.3.1 Movimiento alcance

4.3.1.1 Evaluación inicial de las variables movimiento de alcance

En la evaluación inicial (PRE) el factor GRUPO no mostró diferencias significativas para ninguna de las variables del movimiento de alcance, como se muestran en los datos de la tabla 4.8. Por lo tanto, antes del protocolo de entrenamiento ambos grupos presentaban perfiles patológicos similares para todas las variables estudiadas.

Sí se presentaron valores significativos en el factor OPCIÓN para la variable tiempo de reacción pre-movimiento ($F_{1,18}=22,47$; $p<0,001$), el coeficiente de variación del tiempo de reacción pre-motor ($F_{1,18}=5,01$; $p=0,038$) y el tiempo de reacción ($F_{1,18}=53,07$; $p<0,001$). Esto indica que el hecho de tener más de una opción para el movimiento de alcance enlentece las reacciones y las vuelve más variables. También fue significativo el factor LATERALIDAD en la duración del movimiento ($F_{1,18}=54,54$; $p<0,001$), los movimientos ipsilaterales al tener que recorrer menos distancia hasta el objetivo, son más breves que los contralaterales.

Tabla 4.8. Evaluación inicial de las variables del movimiento de alcance (estudio 3).

Variables	Factor grupo	Factor dominancia	Factor opción	Factor lateralidad
Tiempo de reacción pre-movimiento	$F_{1,18}=0,01$ $p=0,918$	$F_{1,18}=3,30$ $p=0,086$	$F_{1,18}=22,47$ $p<0,001$	$F_{1,18}=0,29$ $p=0,599$
CV Tiempo de reacción pre-movimiento	$F_{1,18}=0,18$ $p=0,674$	$F_{1,18}=1,95$ $p=0,179$	$F_{1,18}=5,01$ $p=0,038$	$F_{1,18}=1,26$ $p=0,277$
Duración del movimiento	$F_{1,18}=1,31$ $p=0,267$	$F_{1,18}=0,44$ $p=0,515$	$F_{1,18}=3,05$ $p=0,098$	$F_{1,18}=54,54$ $p<0,001$
CV Duración movimiento	$F_{1,18}=0,10$ $p=0,759$	$F_{1,18}=0,15$ $p=0,704$	$F_{1,18}=1,90$ $p=0,185$	$F_{1,18}=1,23$ $p=0,283$
Tiempo de reacción	$F_{1,18}=0,06$ $p=0,804$	$F_{1,18}=6,82$ $p=0,018$	$F_{1,18}=53,07$ $p<0,001$	$F_{1,18}=0,21$ $p=0,651$
CV Tiempo de reacción	$F_{1,18}=0,03$ $p=0,867$	$F_{1,18}=0,21$ $p=0,648$	$F_{1,18}=0,98$ $p=0,335$	$F_{1,18}=0,25$ $p=0,624$

4.3.1.2 Movimiento de alcance después del entrenamiento

El análisis de las variables del movimiento de alcance considerando las tres evaluaciones mostró diferencias estadísticamente significativas únicamente en el tiempo de reacción pre-movimiento (TRM) (Tabla 4.9).

Para el resto de las variables el comportamiento de ambos grupos fue similar, mostrándose efectos significativos al comparar condiciones que ya se observaban diferentes en PRE; salvo para el factor dominancia (efecto que hay que destacar no se expresaba en PRE) que indicaba que tanto el TR como el TPM disminuían cuando se ejecutaba con la mano dominante.

Tabla 4.9. Efectos en el movimiento de alcance después del entrenamiento. Efectos principales de los factores.

Variables	Factor evaluación	Factor músculo	Factor dominancia	Factor opción	Factor lateralidad
Tiempo de reacción pre-movimiento	$F_{2,36}=8,03$ $\epsilon=0,6$ $p=0,006$	$F_{1,18}=37,53$ $p<0,001$	$F_{1,18}=6,60$ $p=0,019$	$F_{1,18}=47,93$ $p<0,001$	$F_{1,18}=0,46$ $p=0,504$
CV Tiempo de reacción pre-movimiento	$F_{2,36}=0,02$ $p=0,979$	$F_{1,18}=9,49$ $p=0,006$	$F_{1,18}=0,83$ $p=0,373$	$F_{1,18}=1,14$ $p=0,301$	$F_{1,18}=0,35$ $p=0,560$
Duración del movimiento	$F_{2,36}=0,71$ $p=0,499$	n.a.	$F_{1,18}=2,95$ $p=0,103$	$F_{1,18}=1,39$ $p=0,250$	$F_{1,18}=109,09$ $p<0,001$
CV Duración movimiento	$F_{2,36}=0,39$ $p=0,680$	n.a.	$F_{1,18}=1,56$ $p=0,228$	$F_{1,18}=14,69$ $p<0,001$	$F_{1,18}=8,95$ $p=0,008$
Tiempo de reacción	$F_{2,36}=1,43$ $p=0,253$	n.a.	$F_{1,18}=9,05$ $p=0,008$	$F_{1,18}=28,4$ $p<0,001$	$F_{1,18}=0,14$ $p=0,708$
CV Tiempo de reacción	$F_{2,36}=0,007$ $p=0,993$	n.a.	$F_{1,18}=0,001$ $p=0,977$	$F_{1,18}=0,38$ $p=0,546$	$F_{1,18}=0,15$ $p=0,703$

Para la variable Tiempo de reacción pre-movimiento las interacciones EVALUACIÓN x OPCIÓN x GRUPO ($F_{2,36}=3,43$; $p=0,043$) y DOMINANCIA x OPCIÓN x LATERALIDAD x MÚSCULO x GRUPO ($F_{1,18}=6,35$; $p=0,021$) indicaron que la respuesta a los entrenamientos fueron diferentes en ambos grupos. Por los que se procedió a repetir el ANOVA para cada grupo.

- Tiempo de reacción pre-movimiento

En el GE se reduce la duración del TPM tras el entrenamiento ($F_{2,18}=20,49$; $p<0,001$), mientras que en el GC esto no sucede de manera significativa ($F_{2,18}=0,69$ $\epsilon=0,6$; $p=0,443$) (ver figura 4.11).

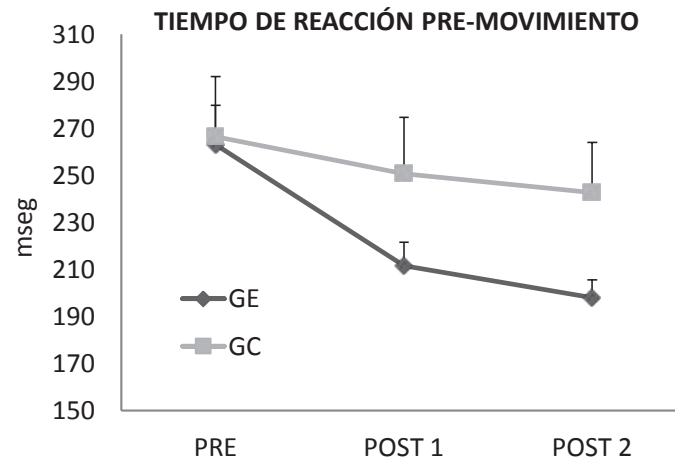


Figura 4.11. Efecto del entrenamiento para el tiempo de reacción pre-movimiento para las tres evaluaciones en ambos músculos analizados, deltoides y tríceps. El tiempo de reacción pre-movimiento disminuye con valores estadísticamente significativos únicamente en el grupo experimental.

Cabe destacar que nuevamente se observaron (en ambos grupos) respuestas más rápidas en el deltoides que el tríceps, y durante condiciones simple (una sola diana a tocar) que en complejas (dos posibles dianas a tocar).

- Duración del movimiento

El análisis de la duración del movimiento considerando las tres evaluaciones no mostró diferencias estadísticamente significativas tras los entrenamientos.

En ambos grupos y en los tres momentos de evaluación, los movimientos ipsilaterales fueron más rápidos que los contralaterales ($F_{1,18}=109,0$; $p<0,001$) (figura 4.12A). El coeficiente de variabilidad del movimiento era menor si el movimiento era simple ($F_{1,18}=14,7$; $p<0,001$) (figura 4.12B) y si el movimiento era contralateral ($F_{1,18}=8,95$; $p<0,008$) (figura 4.12C).

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

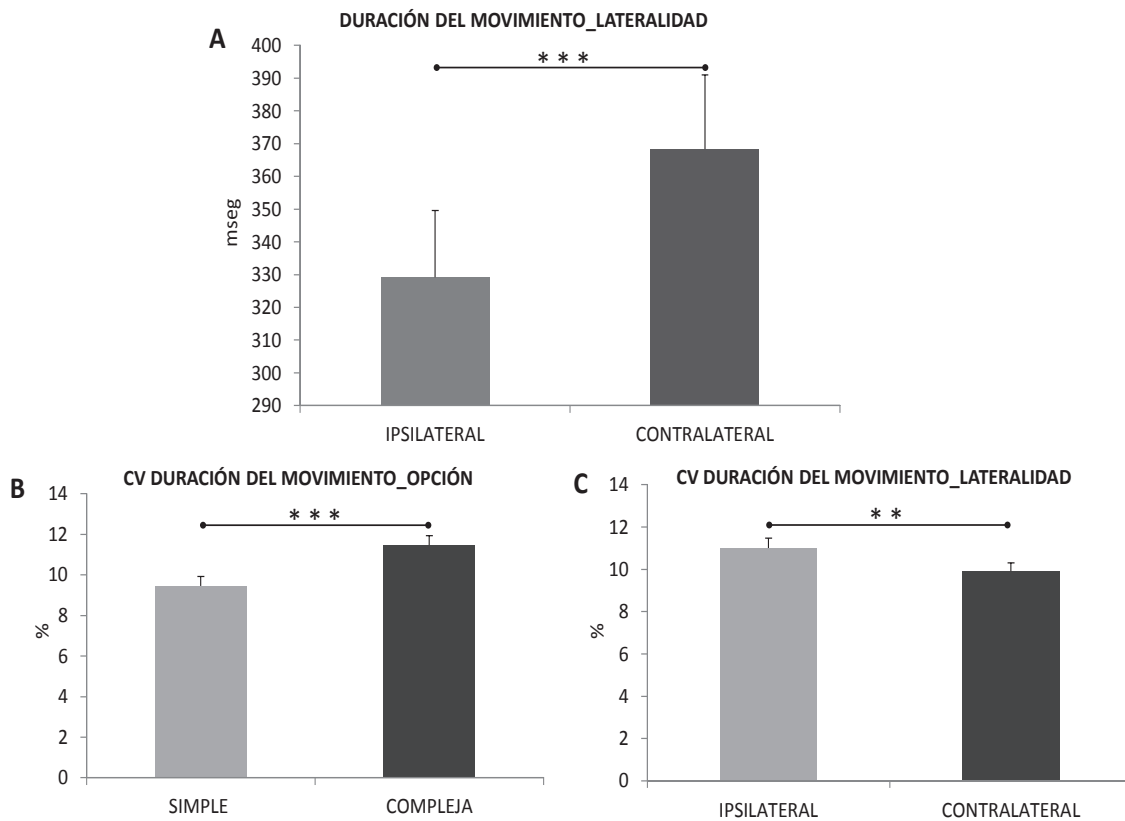


Figura 4.12. Resultados para la duración del movimiento en ambos grupos. **A** Los movimientos de alcance contralaterales presentan una duración mayor que los ipsilaterales. **B** La variabilidad de la duración del movimiento es mayor cuando se realiza la tarea de alcance compleja en la que se le presenta a los sujetos dos opciones. **C** La variabilidad de la duración del movimiento es menor en los movimientos contralaterales.

▪ Tiempo de reacción

El análisis del tiempo de reacción considerando las tres evaluaciones no mostró diferencias estadísticamente a lo largo del tiempo, por lo tanto el entrenamiento no tiene un efecto en el mismo (ver figura 4.13).

Si el movimiento se ejecutaba con la mano dominante el tiempo de reacción era más corto ($F_{1,18}=9,05$; $p=0,008$; figura 4.13A), igual que si se realizaba una tarea de alcance simple, ($F_{1,18}=28,4$; $p<0,001$; figura 4.13B). Ni el GE ni el GC muestran diferencias significativas en el CV de la duración del tiempo de reacción.

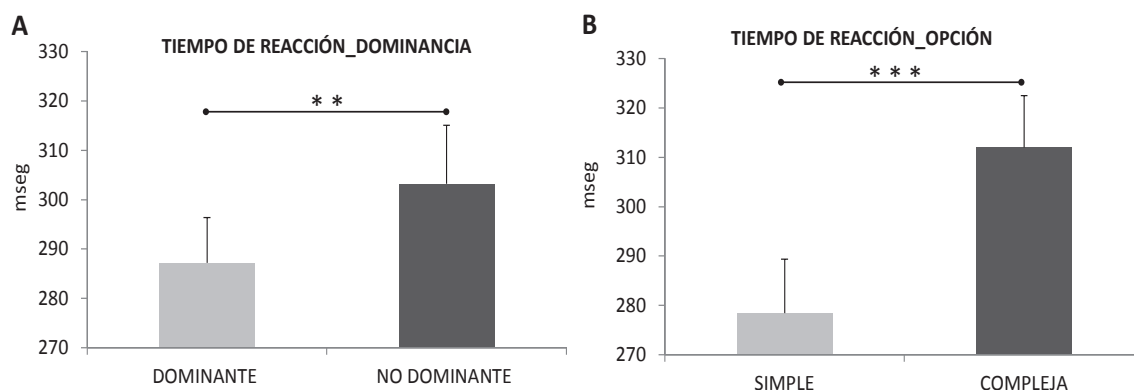


Figura 4.13. Resultados para el tiempo de reacción. **A** Cuando los sujetos ejecutan con el brazo dominante el tiempo de reacción es más corto. **B** Si la tarea es simple también es más corto.

4.3.2 Excitabilidad cortical

4.3.2.1 Evaluación inicial de las variables de la excitabilidad cortical

Las variables de la excitabilidad cortical no fueron diferentes en las evaluaciones iniciales (PRE) entre los dos grupos, como se presenta en la tabla 4.10. Por lo tanto, antes del protocolo de entrenamiento ambos grupos presentaban perfiles patológicos similares para todas las variables estudiadas.

Tabla 4.10. Evaluación inicial de las variables de la excitabilidad cortical. Efectos principales de los factores.

Variables	Factor grupo	Intensidad	Tipo de umbral
Umbrales HDom	$F_{1,18}=2,97$ $p=0,102$	n.a	$F_{1,18}=48,38$ $p<0,001$
Umbrales HNoDom	$F_{1,18}=0,19$ $p=0,666$	n.a	$F_{1,18}=94,52$ $p<0,001$
Curva de estímulo respuesta en reposo HDom	$F_{1,18}=3,67$ $p=0,071$	$F_{2,36}=4,62$ $\epsilon=0,6$ $p=0,036$	n.a
Curva de estímulo respuesta en reposo HNoDom	$F_{1,18}=1,63$ $p=0,218$	$F_{2,36}=4,38$ $p=0,020$	n.a
Curva de estímulo respuesta en activación HDom	$F_{1,18}=0,84$ $p=0,373$	$F_{2,36}=26,76$ $p<0,001$	n.a
Curva de estímulo respuesta en activación HNoDom	$F_{1,18}=2,59$ $p=0,125$	$F_{2,36}=18,43$ $p<0,001$	n.a
Periodo de silencio HDom	$F_{1,18}=0,13$ $p=0,719$	$F_{2,36}=22,15$ $p<0,001$	n.a
Periodo de silencio HNoDom	$F_{1,18}=0,35$ $p=0,559$	$F_{2,36}=16,52$ $p<0,001$	n.a
Periodo de silencio ipsilateral HDom	$F_{1,18}=2,49$ $p=0,132$	$F_{1,18}=4,30$ $p=0,053$	n.a
Periodo de silencio ipsilateral HNoDom	$F_{1,18}=0,06$ $p=0,799$	$F_{1,18}=5,64$ $p=0,029$	n.a

Sí se presentaron valores significativos en el factor INTENSIDAD para todas las variables dado que se emplearon diferentes intensidades y las amplitudes de los potenciales y periodos de silencio variaron en función de la intensidad utilizada. En el caso de los umbrales el factor TIPO DE UMBRAL también mostró diferencias significativas, lo que indica diferentes intensidades para determinar el UMR y el UMA. Para todos los casos, estas diferencias son esperables y no indican diferencias entre los dos grupos en PRE.

4.3.2.2 Excitabilidad cortical después del entrenamiento

La tabla 4.11 presenta los efectos principales de los factores incluidos en el análisis considerando los distintos momentos de la evaluación a lo largo de la terapia.

Tabla 4.11. Efectos en la excitabilidad cortical después del entrenamiento. Efectos principales de los factores.

Variables	Factor evaluación	Factor tipo de umbral	Factor intensidad
Umbrales HDom	$F_{2,36}=6,57$ $\epsilon=0,6$ $p=0,013$	$F_{1,18}=116,86$ $p<0,001$	n.a
Umbrales HNoDom	$F_{2,36}=0,95$ $p=0,395$	$F_{1,18}=133,14$ $p<0,001$	
Curva de estímulo respuesta en reposo HDom	$F_{2,36}=0,55$ $p=0,584$	n.a	$F_{2,36}=8,94$ $\epsilon=0,5$ $p=0,006$
Curva de estímulo respuesta en reposo HNoDom	$F_{2,36}=1,17$ $\epsilon=0,8$ $p=0,311$	n.a	$F_{2,36}=11,54$ $\epsilon=0,7$ $p<0,001$
Curva de estímulo respuesta en activación HDom	$F_{2,36}=1,79$ $p=0,181$	n.a	$F_{2,36}=39,15$ $\epsilon=0,7$ $p<0,001$
Curva de estímulo respuesta en activación HNoDom	$F_{2,36}=0,52$ $\epsilon=0,7$ $p=0,535$	n.a	$F_{2,36}=27,70$ $\epsilon=0,6$ $p<0,001$
Periodo de silencio HDom	$F_{2,36}=0,65$ $p=0,516$	n.a	$F_{2,36}=37,59$ $\epsilon=0,7$ $p<0,001$
Periodo de silencio HNoDom	$F_{2,36}=0,16$ $p=0,852$	n.a	$F_{2,36}=52,16$ $p<0,001$
Periodo de silencio ipsilateral HDom	$F_{2,36}=0,002$ $p=0,998$	n.a	$F_{1,18}=11,47$ $p=0,003$
Periodo de silencio ipsilateral HNoDom	$F_{2,36}=0,003$ $p=0,997$	n.a	$F_{1,18}=10,29$ $p=0,005$

- Umbrales

En el hemisferio no dominante, tan sólo hubo un efecto principal del Tipo de Umbral ($F_{1,18}=133,14$ $p<0,001$) indicando que las intensidades a las que se determinaron el UMR y el UMA son diferentes. No hubo efecto del tratamiento en los umbrales de este hemisferio en ningún grupo (ver figura 4.14, figuras izquierdas).

Sin embargo, el entrenamiento en la tarea de alcance disminuyó los umbrales motores únicamente en el hemisferio dominante (i.e., hemisferio contralateral a al brazo dominante, que fue el brazo entrenado; $F_{2,36}=6,57$ $\epsilon=0,6$; $p=0,013$, figura 4.14), indicando esto un aumento de la excitabilidad. No hubo interacción significativa con el factor grupo, por tanto este efecto se produjo tanto en el GE como en el GC (y en la figura 4.14 figuras derechas, se representan ambos umbrales agrupados para el GE en la parte superior y el GC en la inferior).

La interacción evaluación por tipo de umbral no fue significativa en el hemisferio dominante ($F_{2,36}=0,90$; $p=0,414$) lo que indica que el aumento de la excitabilidad a lo largo del protocolo se produjo tanto en el UMR y el UMA.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

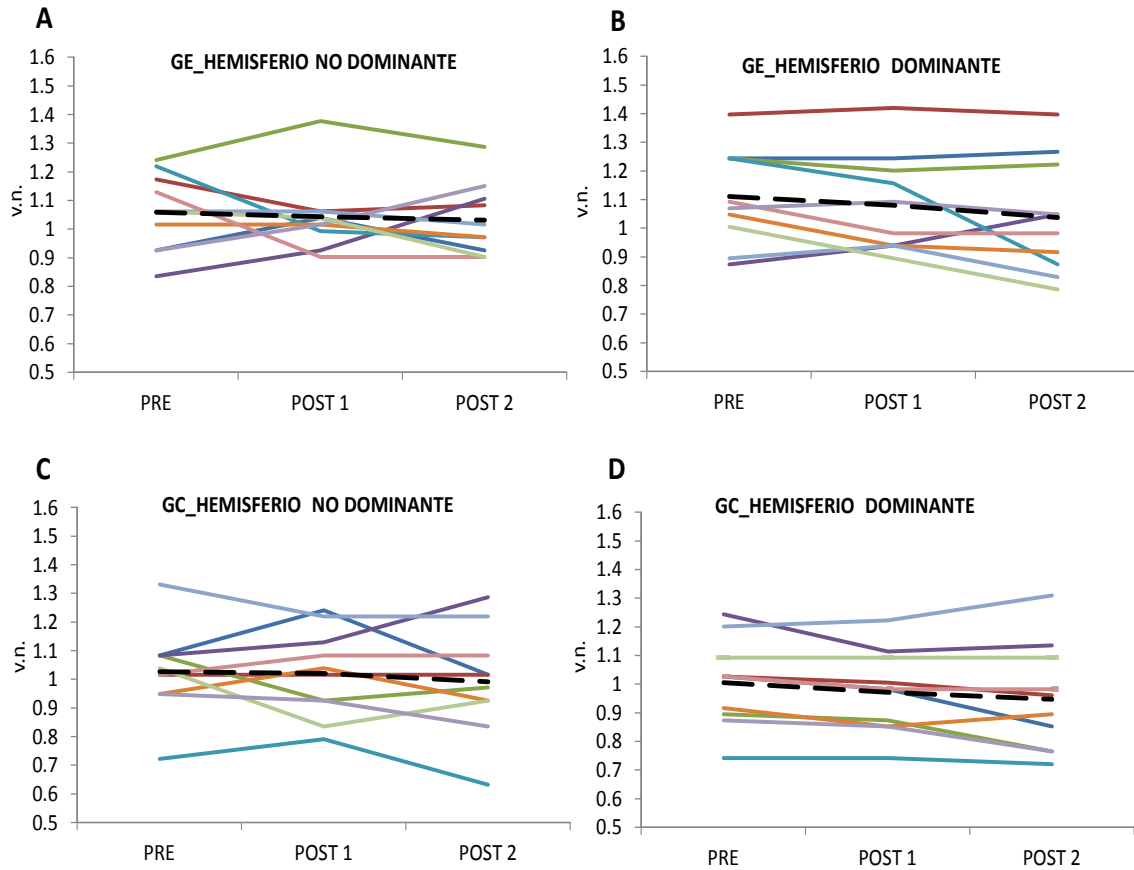


Figura 4.14. Efectos del entrenamiento en el umbral motor (UM) en hemisferio no dominante (A C) y dominante (B D) en ambos grupos en las tres evaluaciones. En la figura se muestran los datos sujeto a sujeto y la media de todos los sujetos para cada caso (en líneas discontinuas). Los datos se presentan normalizados en base al promedio de cada sujeto.

- Curva de estímulo/respuesta en reposo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres evaluaciones para ninguno de los grupos en ninguno de los hemisferios. Sí se muestra un aumento de la amplitud del PME en función del aumento de la intensidad de estimulación, tanto en el hemisferio dominante ($F_{2,36}=8,94$ $\epsilon=0,5$; $p=0,006$; figura 4.15 A), como en el no dominante ($F_{2,36}=11,54$ $\epsilon=0,7$; $p<0,001$, figura 4.15 B).

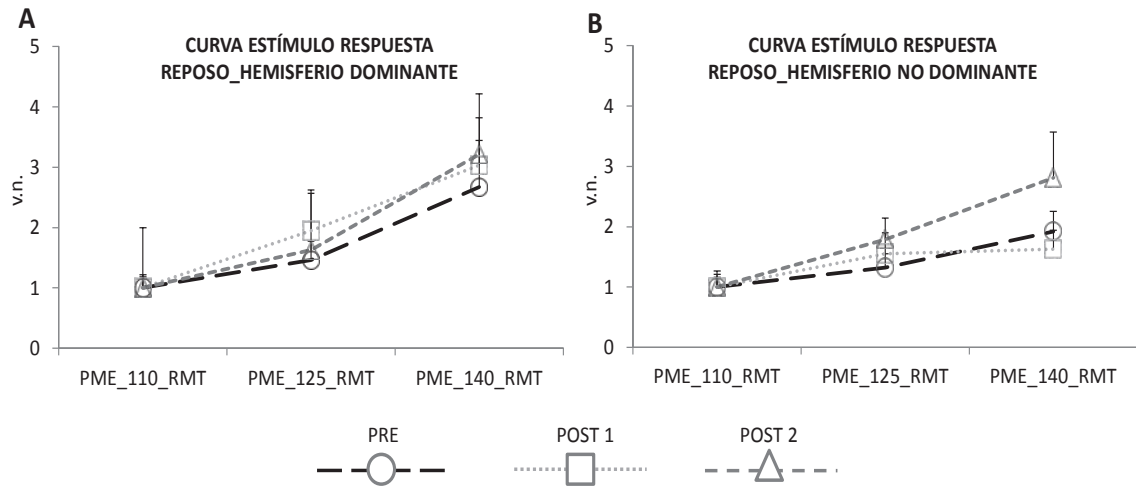


Figura 4.15. Resultados para las curvas de intensidad del estímulo/ amplitud del PEM en reposo para el hemisferio dominante (A) y para el hemisferio no dominante (B). En todos los casos los cambios en la curva estímulo/respuesta a lo largo de las evaluaciones no fueron estadísticamente diferentes entre el GE y el GC, por lo tanto los resultados de ambos grupos se presentan agrupados.

- Curva de estímulo/respuesta en activación

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres evaluaciones para ninguno de los grupos en ninguno de los hemisferios. Si se muestra un aumento de la amplitud del PME en función del aumento de la intensidad de estimulación, tanto en el hemisferio dominante ($F_{2,36}=39,15$ $\epsilon=0,7$; $p<0,001$; figura 4.16 A), como en el no dominante ($F_{2,36}=27,70$ $\epsilon=0,6$; $p<0,001$, figura 4.16 B).

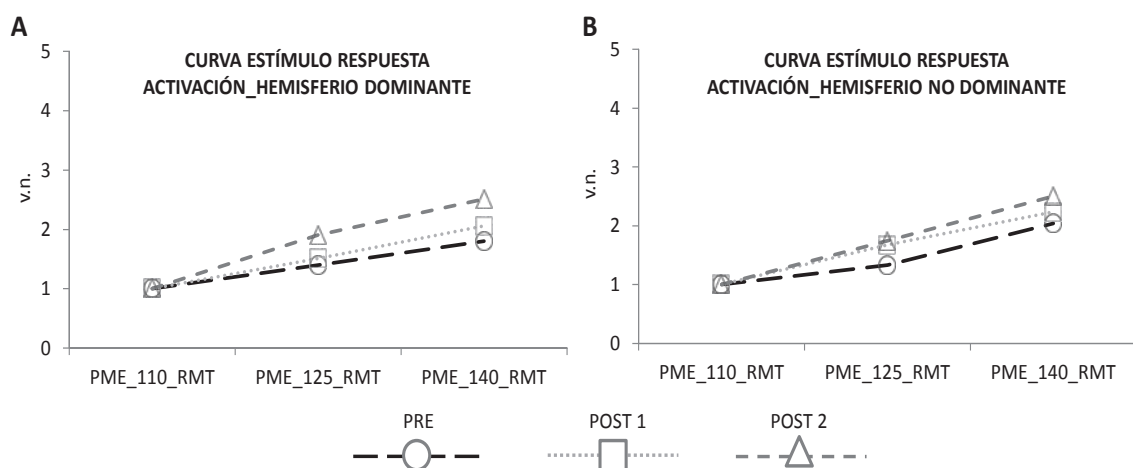


Figura 4.16. Resultados para las curvas de intensidad del estímulo/ amplitud del PEM en activación para el hemisferio dominante (A) y para el hemisferio no dominante (B). En todos los casos los cambios en la curva estímulo/respuesta a lo largo de las evaluaciones no fueron estadísticamente diferentes entre el GE y el GC, por lo tanto los resultados de ambos grupos se presentan agrupados.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

Para el análisis de las curvas estímulo/respuesta se ha tenido en cuenta la pre-activación EMG, los efectos mostrados no se explican debido a cambios en el nivel de pre-activación (que permaneció constante).

- Periodo de silencio

No se encontraron cambios estadísticamente significativos en la duración del periodo de silencio a lo largo las tres evaluaciones para ninguno de los grupos en ninguno de los hemisferios. Si se muestra un aumento de su duración en función del aumento de la intensidad de estimulación, tanto en el hemisferio dominante ($F_{2,36}=37,59$ $\epsilon=0,7$; $p<0,001$; figura 4.17 A), como en el no dominante ($F_{2,36}=52,21$; $p<0,001$, figura 4.17 B).

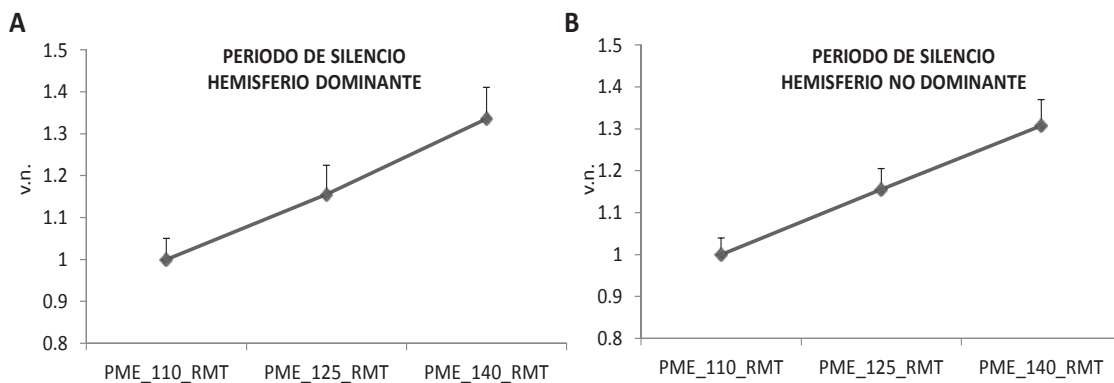


Figura 4.17. Resultados para el periodo de silencio para el hemisferio dominante (A) y para el hemisferio no dominante (B). En ambos hemisferios se observa que a medida que aumenta la intensidad de estimulación el periodo de silencio es más largo.

- Periodo de silencio ipsilateral

Los periodos de silencio ipsilaterales aumentaron su duración con el aumento de la intensidad de estimulación, tanto en el hemisferio dominante ($F_{1,18}=11,47$; $p=0,003$; figura 4.18 A y C), como en el no dominante ($F_{1,18}=10,29$; $p=0,005$; figura 4.18 B y D).

Se encontró una interacción significativa EVAL x INTENSIDAD x GRUPO ($F_{2,36}=3,63$; $p=0,037$) únicamente en el hemisferio dominante, indicando una respuesta distinta de los grupos a lo largo del entrenamiento en los distintos niveles de intensidad. En este hemisferio, el factor INTENSIDAD afectó de forma diferente para el GE ($F_{1,9}=9,86$; $p=0,012$; figura 4.18A) que para el GC ($F_{1,9}=3,58$; $p=0,091$; figura 4.18C).

Es decir, el incremento de la intensidad de estimulación hace que aumente el periodo de silencio ipsilateral sólo en el grupo experimental, y no en el control. En ninguno de los grupos el efecto de la terapia modificó el control inhibitorio ipsilateral.

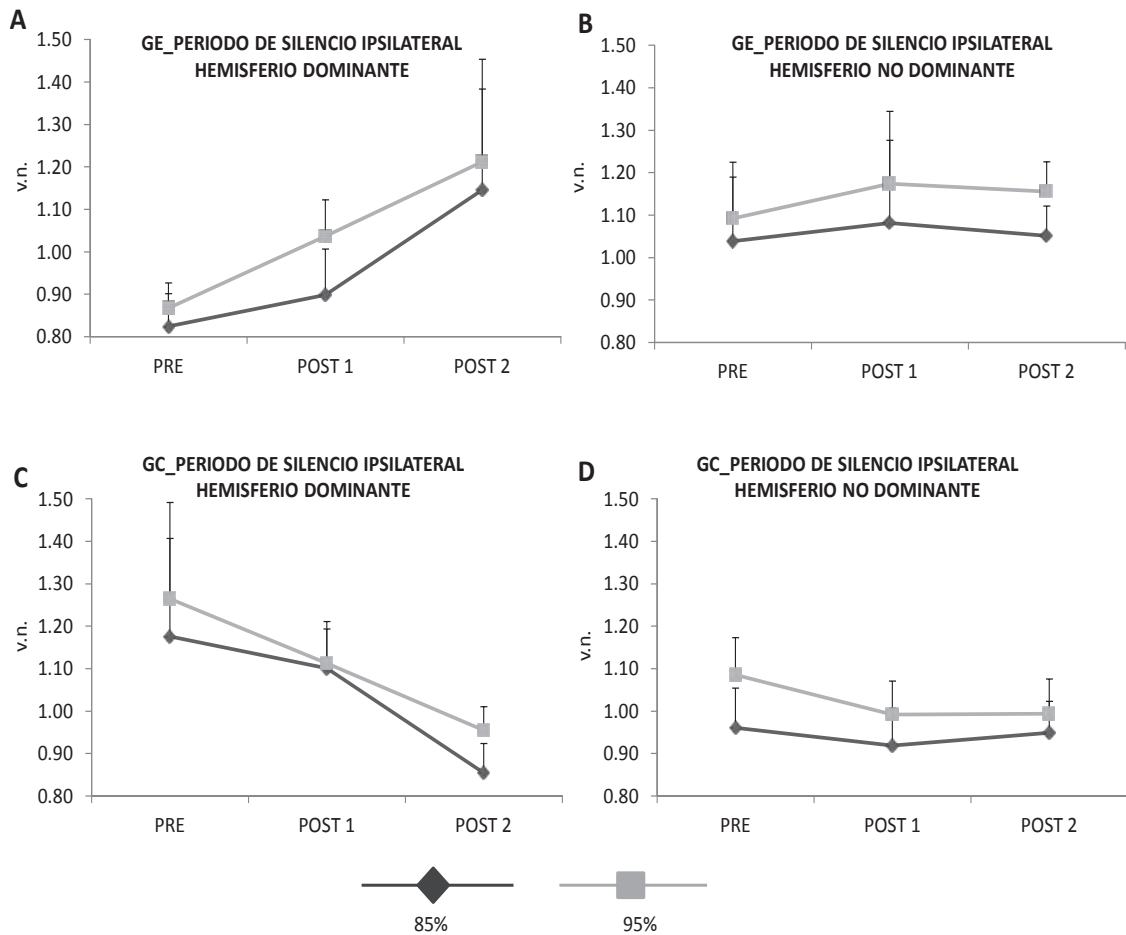


Figura 4.18. Resultados del periodo de silencio ipsilateral para cada uno de los grupos, en el hemisferio dominante (A y C) y no dominante (B y D).

Capítulo 5

Discusión

En último término, el objetivo de esta tesis era desarrollar un estudio piloto para comprobar la posible efectividad de un protocolo de entrenamiento del movimiento de alcance en un sistema de RV de bajo coste, que perseguía mejorar el movimiento de alcance en los EP. Para lograr dicho objetivo final, hemos tenido que realizar distintas etapas.

Inicialmente se diseñó y validó un sistema de evaluación del movimiento de alcance. Esta fase preliminar incluyó el reclutamiento de personas jóvenes sanas con la finalidad de estudiar la fiabilidad de las respuestas cinemáticas y del reclutamiento mioeléctrico durante el movimiento de alcance (estudio I). Se observó, durante las pruebas experimentales utilizadas para evaluar el movimiento en distintos días, que los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, los análisis de fiabilidad, mediante el coeficiente de correlación intra-clase, mostraron una elevada consistencia entre los dos días de evaluación.

Para el segundo estudio se diseñó un sistema de RV de bajo coste para evaluar el movimiento de alcance en personas con EP, en las que se ha descrito que dicho

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

movimiento está alterado (Castiello, Bennett, Bonfiglioli, & Peppard, 2000). En este estudio se presenta el sistema de evaluación del movimiento de alcance en dos modalidades, en un entorno real (como en el primer estudio) y en otro de RV. Su validación se realizó con distintos grupos poblacionales, sujetos jóvenes sanos, mayores sanos y personas con EP. Los resultados mostraron que el sistema de RV tiene una validez limitada para evaluar dicho movimiento.

A continuación, como estudio central de la tesis se llevó a cabo un último estudio con la finalidad de analizar el efecto de un entrenamiento en el movimiento de alcance con el sistema de RV de bajo coste creado. Nos planteamos el estudio atendiendo a la hipótesis de que la observación de una acción podría inducir mejoras en la realización de la misma acción por parte de los pacientes. Los resultados mostraron algunos cambios en la ejecución y excitabilidad cortical tras las sesiones de entrenamiento. Los cambios tras la terapia se observaron en el tiempo de reacción pre-movimiento (únicamente en el grupo experimental). En las variables neurofisiológicas destaca la disminución de los umbrales motores únicamente en el hemisferio dominante que se observó en ambos grupos. Estos cambios en la excitabilidad pueden indicar una mejora en el movimiento con respecto a las evaluaciones iniciales, si bien se observaron tanto en el grupo experimental como en el control; como ambos grupos realizaron entrenamiento basado en la práctica motora repetitiva (siendo condicionada la ejecución por la observación del movimiento del avatar virtual sólo en el GE) dicho efecto no es específico de la ejecución condicionada por el avatar, sino producto de la práctica motora presente en ambos grupos (probablemente mediado por un proceso de aprendizaje motor).

Esta discusión se centra fundamentalmente en el tercer estudio, por ser este el estudio central, siendo los dos primeros necesarios para la validación del sistema empleado. La estructura de la discusión comienza por el análisis del diseño del protocolo experimental. Después se analizan los principales efectos de la terapia observados en las variables cinemáticas del movimiento de alcance y en la excitabilidad cortical. A continuación, se describe como se llevó a cabo el control de un posible placebo y las limitaciones del estudio, seguido de las consideraciones futuras para este estudio. Finalmente, se describen los beneficios potenciales de esta investigación.

5.1 DISEÑO DEL PROTOCOLO UTILIZADO

La rehabilitación motora puede considerarse como un proceso de reaprendizaje motor a través de la práctica y el entrenamiento. Esta rehabilitación es posible en pacientes con EP dado que, a pesar de disfunción en los GB, muestran capacidad de aprender y consolidar lo aprendido (Abbruzzese et al., 2016). Estudios recientes han demostrado que el ejercicio ejerce un efecto positivo sobre síntomas parkinsonianos como la marcha, la postura o el equilibrio (Ekker, Janssen, Nonnekes, Bloem, & Vries, 2015). Igualmente, es importante tener en cuenta que no todos los tipos de ejercicios producen este efecto positivo, por ello, deben analizarse las limitaciones en el aprendizaje motor mencionadas anteriormente y conocer las características del movimiento a entrenar para que este resulte efectivo.

Para el diseño de nuestro protocolo experimental se han tenido en cuenta estos elementos fundamentales. Por un lado, se han controlado la intensidad y la cantidad de los ejercicios (control de la tasa de práctica). Los entrenamientos han sido diarios y realizados a la misma hora, dado se han encontrado mejores resultados con tratamientos diarios (Mehrholtz et al., 2015) que en otros más distribuidos. Por otro lado, se ha controlado la dificultad, complejidad y especificidad de la tarea a entrenar, es decir, se ha diseñado un entrenamiento de una habilidad específica, en este caso el movimiento de alcance.

Asimismo, diversos estudios muestran como la efectividad de las intervenciones en rehabilitación motora en pacientes con EP puede mejorar aún más añadiendo estimulación sensorial, como señales externas o música en contextos sociales agradables, y que también se benefician de en un entorno que incremente el disfrute de la tarea (Volpe, Signorini, Marchetto, Lynch, & Morris, 2013). En base a ello, y al supuesto rol del sistema de neuronas espejo en la facilitación de estructuras motoras durante la observación de movimiento (Fadiga et al., 1995), el entrenamiento en RV con un avatar que condicione el movimiento de los pacientes parece una posibilidad terapéutica atractiva.

Como se ha indicado, el objetivo final del presente trabajo se alcanza mediante el estudio III. En el mismo se analiza el efecto de un protocolo piloto de entrenamiento de RV en el movimiento de alcance en personas con EP, utilizando un sistema de RV.

5.1.1 Diseño del protocolo experimental en base a los estudios de validación anteriores

Para el tercer estudio se planteó el diseño de un protocolo que consistía en que ambos grupos de participantes, experimental y control, ejecutase el movimiento de alcance en ambos entornos, real y virtual, a velocidades máximas y preferidas. Además, existían dos modalidades de ejecución dentro del sistema de RV, una correspondía al GC (modalidad de seguimiento) y otra al GE (modalidad de animación). Se diferencian en que para el GC el sistema de RV tan sólo captura y representa (*“a tiempo real”*) los propios movimientos de los pacientes, para el GE, por otra parte, el avatar virtual no sigue los movimientos del paciente, sino que los realiza antes que él (de forma mejorada), para condicionarlos.

Tras los resultados observados en las validaciones de los primeros estudios, sobre todo en el estudio II (destinado a la validación del sistema de RV), concluimos que para el diseño del protocolo del estudio III, el grupo que debía ejecutar en modalidad de seguimiento en RV debía ejecutar a velocidad preferida. Se optó por realizar este diseño motivado por los resultados de validación que muestran que el seguimiento del sistema de RV era limitada. Como por necesidades de control del efecto placebo (que podría producirse por el uso del sistema de RV) queríamos que ambos grupos (GE y GC) tuviesen la misma tasa de práctica con la RV, decidimos hacer el entrenamiento en ambos grupos de manera mixta: el GE realizó el entrenamiento del movimiento de alcance a máxima velocidad condicionado por el avatar virtual (en RV), mientras que el GC lo realizó (sin condicionamiento) en el entorno real; por otra parte el GE realizó en el entorno real movimientos de alcance a velocidad confortable, mientras que el GC los realizó en el sistema de RV. Mediante dicho protocolo conseguimos igualar la tasa de práctica de ambos grupos con en el entorno de RV (para controlar tanto el efecto placebo, como el de la cantidad de movimientos realizados durante el entrenamiento).

¿Por qué no fue el sistema de RV válido en la modalidad de seguimiento?

Creemos que el principal elemento que condicionó la fiabilidad y validez del sistema durante la modalidad de seguimiento es la frecuencia de muestreo del sistema de captura. Es decir, ello implica que desde el punto de vista fisiológico podría existir una discordancia entre la información procedente del sistema visual sobre la posición del miembro del participante, y la información procedente del sistema propioceptivo, lo

que haría más variable y menos fiable la ejecución. Incluso en la modalidad a alta velocidad, a pesar de ser un movimiento de tipo balístico (caracterizados por la imposibilidad de ser modificados tras su inicio (Zehr & Sale, 1994) y que los mismos están alterados y son más lentos en personas mayores y EP, creemos factible dicha interferencia entre información visual y propioceptiva; máxime en los EP. Ello se debe a que, por su déficit en la integración sensitivo-motora propioceptiva (Abbruzzese & Berardelli, 2003), utilizan un mayor peso de vías sensoriales alternativas (como la visual) en su control motor; este mecanismo puede ser incluso más relevante en caso de la ejecución confortable. Por otra parte, y aún considerando las características especiales de este movimiento, el hecho de que tras la realización de un movimiento el paciente hubiese percibido una discordancia entre información visual y propioceptiva podría condicionar las ejecuciones siguientes, a pesar de que la primera pudiese no haber sido alterada.

5.1.2 Control de la tasa de práctica

Los estudios sobre plasticidad han demostrado que se requiere de un número de repeticiones específico para que el cerebro "reconecte" en la realización de una nueva tarea (Nudo, 2013). Se ha demostrado que un mayor número de repeticiones de una tarea facilita la reorganización cortical y las mejoras funcionales en pacientes que han sufrido un ACV (Nudo et al., 1996). Es decir, un aspecto esencial para investigar el efecto de un protocolo neuro-rehabilitador es controlar la tasa de práctica.

Por lo tanto, un elemento importante a tener en cuenta en el diseño de los protocolos experimentales debe ser el número de repeticiones de un movimiento, así como un adecuado control y registro de los mismos. Para el diseño experimental de nuestro estudio hemos tenido en cuenta estos elementos, y hemos considerado fundamental que los sujetos de ambos grupos ejecutasen el mismo número de repeticiones por cada movimiento, independientemente de la condición experimental presentada.

De esta forma, todos los sujetos de ambos grupos ejecutaron el mismo número de movimientos y así pudimos conocer aspectos como un posible efecto de la práctica, además de proporcionar información clave para establecer la relación entre la intervención terapéutica y los resultados.

5.1.3 Evaluaciones, entrenamiento y efecto de la medicación

Las evaluaciones de los pacientes en el estudio en el que hemos investigado el efecto del entrenamiento en RV, se realizaron en fase OFF de la medicación mientras, que las sesiones de entrenamiento se llevaron a cabo en fase ON.

Las evaluaciones se realizaron en estado OFF por varias razones. Por un lado, se pretendía conocer el efecto real de la terapia, es decir, sin que pudiera estar influido por el efecto y cinética de la medicación antiparkinsoniana, que sí es conocido que mejora la ejecución del movimiento de alcance (Castiello et al., 2000; Kelly & Bastian, 2005). Por otro lado, se pretendían evitar las fluctuaciones motoras típicas en estos pacientes ya que las evaluaciones tenían una duración aproximada de dos horas y existía la posibilidad de que el fármaco no mantuviera su efecto de manera estable a lo largo de la misma (Jankovic, 2008; Magrinelli et al., 2016; Obeso et al., 2008). Realizándose la evaluación siempre en estado OFF obtendríamos datos más estables a lo largo de los distintos momentos de evaluación. Además, en cuanto a la excitabilidad cortical, también está demostrado que la misma pueden verse influenciada por los efectos de la medicación (Ziemann et al., 2015), por lo que se recomienda su evaluación en estado OFF. Por dicho motivo las evaluaciones se realizaron a primera hora de la mañana, de forma que la última dosis correspondía a la previa a acostarse; también se tuvo en cuenta solicitar al paciente la no administración de medicación transdermal si esta se colocaba más tarde de la primera hora de la mañana.

Si bien las evaluaciones se realizaron en fase OFF, el entrenamiento se realizó en ON. Ello se debe a que es reconocido que los protocolos de neuro-rehabilitación se ven optimizados si se realizan en condiciones en las que los niveles de dopamina sean óptimos en los pacientes (Kéri, Nagy, Levy-Gigi, & Kelemen, 2013). Ello se debe a partimos de que los cambios neuro-plásticos dependientes de la tasa de práctica probablemente se expresan de manera más adecuada si la práctica es de mayor calidad, lo cual es imposible si los niveles de DA en el cerebro de los pacientes no es el óptimo.

5.2 PRINCIPALES CAMBIOS OBSERVADOS TRAS LA INTERVENCIÓN

A continuación, se describen y analizan los principales cambios observados como efecto de la intervención en la ejecución del movimiento de alcance y en la excitabilidad cortical.

5.2.1 La práctica reduce el tiempo de reacción pre-movimiento

Es conocido que en la ejecución de un movimiento influye el contexto social y ambiental en el que este se produce, pero además también influyen las experiencias y expectativas recientes relacionadas con ese movimiento. Varios estudios demostraron como la repetición de un movimiento mejora la generación de movimientos similares en el futuro, se evidencian mejoras en el rendimiento motor al facilitar la preparación de la respuesta a un movimiento concreto previamente ya conocido (Hammerbeck, Yousif, Greenwood, Rothwell, & Diedrichsen, 2014; Mawase, Uehara, Bastian, & Celnik, 2017).

Los mecanismos fisiológicos más conocidos que permiten la mejora de los movimientos mediante práctica motora tienen que ver con cambios plástico cerebrales (Classen, Liepert, Wise, Hallett, & Cohen, 1998) y re-organización de redes neuronales que se producen producto del entrenamiento repetitivo (Halder et al., 2005). En principio, esta descrito que dichos mecanismos producen la reducción de los TR, incluso durante movimientos en los que intervienen distintas sub-secuencias de motoras (Mawase, Lopez, Celnik, & Haith, 2018).

Por otro lado, no está claro como la repetición del movimiento causa esta mejora en el mismo, si para producirse dichos cambios debe ser siempre el mismo tipo de movimiento o si pueden modificarse características del mismo. En nuestros estudios, a pesar de que el sujeto siempre conocía el movimiento a realizar (alcance de una diana) y la mano con la que iba a ejecutar, no siempre conocía previamente a la ejecución la diana que tenía que alcanzar (es decir no conocía la dirección del movimiento); de hecho, en los bloques en los que existían dos posibilidades de alcance, con probabilidad 50%, no existía una secuencia predefinida. Por lo tanto, en nuestro caso no son aplicables para la explicación de la mejora experimentada de los participantes en el TR

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

del GE los mecanismos asociados al aprendizaje motor secuencial (Doyon, 2008); en el GC también se produjo mejora, de menor magnitud y sin alcanzar significación.

Un estudio reciente sobre TR muestra que la repetición de un movimiento lo perfecciona, y que el efecto beneficioso de la repetición en el TR no se debe a la anticipación del movimiento, sino a la mejora en la capacidad de seleccionar y preparar más rápidamente la respuesta de un movimiento repetido previamente, de modo que es debido a mejoras en el nivel de procesamiento motor en lugar del nivel perceptual y/o sensorial (Mawase et al., 2018). Esto podría coincidir con los resultados de nuestro estudio ya que muestra cómo se reduce el TR pre-movimiento en todos los músculos evaluados y en todas las opciones del mismo, independientemente de que el sujeto conozca o no la diana a alcanzar, pero no en el TR recogido mediante las placas de contacto.

Sin embargo, un dato particularmente importante en nuestro estudio, y que condiciona la explicación previamente presentada, es que los resultados de nuestros estudios muestran una reducción estadísticamente significativa de los TR_PM únicamente en el grupo experimental en ambas condiciones, simple (una sola diana a tocar) y compleja (dos posibles dianas a tocar). Esta reducción no se produce ni en la duración total del mismo, ni en el TR. Estos resultados tienen dos implicaciones importantes:

- i) Como el efecto de reducción en el TR_PM sólo se dio en el GE y no el GC (con igual tasa de práctica), inferimos que la repetición “per se” en el contexto de nuestro estudio, no es suficiente para inducir mejora en la ejecución; la única diferencia entre ellos es que el GE realizaba el movimiento previo condicionamiento producto de la observación del movimiento que realizaba el avatar virtual. Los posibles mecanismos que subyacen a dicha mejoría producto de la ejecución durante la observación de la misma acción serán presentados en un apartado posterior.
- ii) Los efectos obtenidos en el GE, se expresan en el TR_PM, pero no en el TR. Mediante el EMG hemos obtenido el TR_PM que representa los procesos que intervienen en la identificación del estímulo, selección de la respuesta apropiada

y la siguiente programación de la respuesta motriz (Wood, 1977). En nuestro estudio se muestra una reducción estadísticamente significativa de este TR_PM únicamente en el grupo experimental. El TR_PM son procesos que finalizan antes que los del TR, que además de los mismo mecanismos que forman parte del TR_PM, también incluyen mecanismos (y por tanto un tiempo) requeridos para activar la contracción de los músculos periféricos (Boisgontier et al., 2014). Por otra parte, es importante señalar que el TR_PM se centró en nuestro estudio en la detección de los primeros cambios en la latencia de la señal EMG del deltoides y el triceps; probablemente el TR es dependiente, además de esos elementos, de otros asociados a la amplitud de la señal de esos y de otros músculos. De cualquier modo, podemos defender que, aunque el protocolo sirvió para mejorar algunos elementos del control de los participantes del GE (quizá incluso cognitivos) la ejecución del movimiento no se vio mejorada. A ello contribuye además la observación de que tampoco se han obtenido cambios significativos en la DM. Esto sucede en otros estudios similares en los que la observación producía una facilitación motora en el inicio del movimiento pero no en la duración total del mismo (Castiello, Ansuini, Bulgheroni, Scaravilli, & Nicoletti, 2009).

Por lo tanto, podemos pensar como posible que la observación del movimiento de alcance mejorado en un entorno de realidad virtual produce una mejoría en el procesamiento central de la identificación del estímulo, la selección de respuesta apropiada y la programación de respuesta, representado con la reducción del TR_PM únicamente en el GE. Es posible que estos resultados representen los efectos de una fase inicial del re-aprendizaje motor, y que la reducción en los TR-PM pudiese significar un paso previo a cambios posteriores, que podrían ser reflejados en la duración del TR y DM. Puede que con una terapia de entrenamiento más larga sí se mostrase este efecto, como muestran otros estudios similares en los que sí se observa una disminución significativa del TR y DM (Wang et al., 2011).

5.2.2 Efecto de los entrenamientos en la excitabilidad cortical

Los resultados del estudio muestran que, tras el entrenamiento recibido, ambos grupos (experimental y control), presentaban una disminución en los umbrales motores (reposo y acción) únicamente en el hemisferio dominante (i.e., contralateral al brazo dominante, con el que fueron entrenados).

Por un lado, el hecho de que se muestre este resultado en ambos grupos indica que el entrenamiento del movimiento de alcance por sí solo tiene un efecto en la excitabilidad cortical, independientemente del tipo de entrenamiento recibido. Dado que ambos grupos compartían en sus entrenamientos la práctica motora (con dos niveles de condicionamiento en función del grupo), los resultados son compatibles con que es dicha práctica motora la responsable de dicho aumento en la excitabilidad cortical (i.e., disminución de los umbrales motores).

Existen en la literatura múltiples referencias que indican que la práctica motora modifica la excitabilidad cortical (Bosnell et al., 2011; Ljubisavljevic, 2006), cambios mediados probablemente por mecanismos vinculados a la plasticidad neuronal (Classen et al., 1998; Halder et al., 2005; Katak, Jones-Lush, Narayanan, Judkins, & Wittenberg, 2013; Koeneke, Lutz, Herwig, Ziemann, & Jäncke, 2006; Mawase et al., 2017; Pascual-Leone et al., 1995). Esto quiere decir que la condición experimental objeto de estudio, que es la de la realización del movimiento de alcance condicionado por la observación del movimiento de alcance mejorado realizado por un avatar virtual, no aporta mejores resultados que el entrenamiento del grupo control en términos de modificación de la excitabilidad cortical. Por otro lado, también debemos de destacar, que a pesar del aumento en la excitabilidad producto del entrenamiento en ambos grupos, no se observaron cambios consistentes en la ejecución motora destacables, dado que las duraciones de los movimientos y el tiempo de reacción no se modificaron en ningún grupo, y sólo el tiempo de reacción pre-movimiento disminuyó en el GE. Ello nos invita a pensar que es posible, que tal y como ya hemos apuntado previamente, la tasa de práctica (bien número de sesiones, bien duración y cantidad de repeticiones realizadas en las mismas) haya sido insuficiente, y que los cambios en la excitabilidad cortical evidenciada en los umbrales motores se constituyan como un sustrato previo a cambios posteriores en el comportamiento.

Al margen de los estudios previamente comentados en los que la práctica motora produce un aumento de la excitabilidad cortical, cabe destacar estudios publicados previamente por nuestro grupo de investigación utilizando la RV para el entrenamiento de los EP. Concretamente, hemos mostrado que el entrenamiento en RV, cuando los participantes imitaban en perspectiva de primera persona un patrón motor no alterado que realizaba el avatar, producía en los EP mejoras en la hipometría, reducción de los umbrales motores y un aumento de la inhibición intractoral GABA-b dependiente (Robles-García et al., 2016). Dicho estudio comparte aspectos con el presente desde el punto de vista de la organización temporal de las sesiones, la tasa de práctica total, si bien fue más distribuida; pero es claramente distinto del tipo de movimiento entrenado. El presente estudio está centrado en el entrenamiento una acción orientada a objetivos regulado por mecanismos *open-loop* y *top-down*, mientras que el previamente realizado (un movimiento manual repetitivo) está regulado por procesos *close-loop* and *bottom-up* (Schmidt & Lee, 2011). Al margen de distinto nivel de implicación de las estructuras corticales y subcorticales en ambos tipos de movimientos, las características del entrenamiento en RV es claramente diferente en ambos estudios. En el estudio de Robles-García y cols. (Robles-García et al., 2016) el movimiento del avatar se presentaba a los EP para que los mismos imitasen el movimiento, siendo un movimiento repetitivo rítmico de baja frecuencia en la que mecanismos retroalimentación podrían contribuir a una ejecución más fisiológica, al presentarse en línea la referencia a imitar. En el presente estudio este mecanismo probablemente no es regulador del comportamiento, dado que el movimiento, de alta velocidad no permite la corrección en línea de la ejecución.

Un dato particularmente destacable, es que los cambios en la excitabilidad cortical se produjeron en ambos grupos solamente en el hemisferio contralateral a la mano entrenada; sin embargo, la reducción del tiempo pre-movimiento sólo se observó en un grupo (el experimental) y en ambos miembros superiores, tanto el dominante entrenado, como el no-dominante que no fue entrenado. Cabe por ello destacar que nuestros resultados no los consideramos los suficientemente consistentes para poder establecer relaciones causa-efecto en los cambios en la excitabilidad y el comportamiento. Ello se debe, entre otros motivos, a que durante un movimiento desarrollado durante una tarea de TR existen múltiples adaptaciones en la excitabilidad

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

espinal (que no hemos explorado) que podrían ser esenciales para explicar los cambios en el tiempo de reacción pre-movimiento. De hecho durante la preparación de la acción y antes de que el estímulo respuesta aparezca (iluminación de la diana), la excitabilidad espinal aumenta, al igual que la inhibición cortical; la primera podría servir para establecer un estado de excitabilidad óptima en la medula espinal para que la llegada de las órdenes supra-espinales generen una respuesta más eficiente, la segunda aumenta para que dichas ordenes supra-espinales no se envíen hasta el momento preciso (Chen, Yaseen, Cohen, & Hallett, 1998; Conrad, Benecke, & Goehmann, 1983; Frank, 1986; Mellah, Rispal-Padel, & Riviere, 1990). Por dicho motivo, es posible que hayan sido mecanismos espinales los responsables de dicha mejora (sólo significativa en el GE pero también presente en el GC). Tampoco apuntan las respuestas de la comunicación inter-hemisférica a que sean los mecanismos corticales los responsables de los cambios en el comportamiento de ambos grupos; dado que los periodos de silencio ipsilaterales no se modificaron. Por otra parte, la posibilidad de que sea un incremento en la excitabilidad de médula espinal el responsable de la mejora en el GE podría encontrar apoyo en diversos resultados de la evaluación de la excitabilidad cortical y espinal durante la observación de los movimientos (Arias, Robles-García, et al., 2014a).

Por ejemplo, múltiples investigaciones con EMT muestran como la observación de una acción modula la excitabilidad cortico-espinal en humanos (Fadiga et al., 2005, 1995; Gallese et al., 2009; Naish, Houston-Price, Bremner, & Holmes, 2014; Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & Fogassi, 1996). Es sin embargo destacable, que la mayoría de los estudios que han evaluado la excitabilidad cortico-espinal durante la observación de los movimientos, apenas han considerado la relación temporal que existe entre la cinemática del movimiento observado y los cambios en la excitabilidad, estudios de excitabilidad que en muchos casos ignoraban el rol de los circuitos espinales en dichos procesos.

En una serie de experimentos realizados por nuestro grupo de investigación hemos caracterizado dicho perfil con aportaciones que creemos relevantes y que podrían contribuir a clarificar los correlatos neuronales que subyace a los cambios que hemos observado en este protocolo de entrenamiento en RV. Por ejemplo, la observación de los movimientos de los otros presenta dos fases bien diferenciadas en lo relativo a los perfiles de excitabilidad cortical y espinal del observador. Durante la fase en la que el

movimiento de la persona observada se produce, aparece un incremento de la excitabilidad de ciertos circuitos de la corteza motora (probablemente glutamatérgicos) explorados con la técnica del par de pulsos de TMS; sin embargo, es destacable que dicho incremento de la excitabilidad es compensado por una reducción de la excitabilidad cortical de circuitos corticales responsables de la generación de la actividad descendente tran-sináptica (I1). Durante dicha fase la excitabilidad espinal se encuentra aumentada respecto a una condición en la que el sujeto ni observa ni espera observar movimiento (Arias, Robles-García, et al., 2014b). Ello es debido a que la mera expectativa de observar un movimiento, durante la observación por ejemplo de una mano estática, aumenta la excitabilidad espinal si la comparamos en la observación de la misma mano cuando el observador sabe que la misma no realizará ningún movimiento (Arias, Robles-García, et al., 2014a).

En el principal estudio de esta tesis doctoral, las condiciones experimentales en los dos grupos de pacientes diferían en que el avatar virtual representaba los movimientos ejecutados por parte de los pacientes en el GC. Sin embargo, en el GE esto no era así: en este grupo el avatar realizaba un movimiento mejorado (con mayor velocidad y menor tiempo de reacción) respecto al comportamiento del EP, ejecutado de manera independiente y precediendo, de manera controlada por el investigador, la ejecución del paciente que se entrenaba. Por tanto, los pacientes del GE podrían beneficiarse de dicho condicionamiento producto del incremento en la excitabilidad espinal que se produce cuando se espera ver un movimiento realizado por otra persona (en este caso el avatar).

5.3 ENTRENAMIENTO DE REALIDAD VIRTUAL BASADO EN LA OBSERVACIÓN DE UNA ACCIÓN

5.3.1 Terapias de observación de una acción

Como se ha descrito en la introducción, la observación y la ejecución de un movimiento comparten ciertos cambios en la excitabilidad neuronal a diferentes niveles motores, que se focalizan en las mismas estructuras neuronales responsables de la ejecución real de esas mismas acciones (Bonnet, Decety, Jeannerod, & Requin, 1997; di

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

Pellegrino, Fadiga, Fogassi, Gallese, & Rizzolatti, 1992b; Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008). Las terapias de observación de una acción han demostrado su efectividad en múltiples estudios controlados, es un ejemplo de práctica basada en la evidencia (Buccino & Dalla Volta, 2015).

Igualmente, se han realizado estudios sobre el efecto de las terapias basadas en la observación de una acción y la imaginería motora en pacientes con EP (Caligiore, Mustile, Spalletta, & Baldassarre, 2017). Estos se han empleado de manera aislada mostrando resultados positivos en síntomas concretos como la congelación (Pelosin et al., 2010).

Una de las principales diferencias del estudio planteado en el presente trabajo y los realizados con anterioridad, es que la mayoría se realizaron con escasas sesiones de terapia (Castiello et al., 2009; Pelosin, Bove, Ruggeri, Avanzino, & Abbruzzese, 2013a), a pesar de ello los resultados mostraron que la observación produce una mejoría en la realización de los movimientos de las personas con EP. En otros en los que se realizaron terapias con mayor número de sesiones los resultados también exponen un beneficio en la recuperación motora de los pacientes (Buccino et al., 2011; Pelosin et al., 2010). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la mayoría de los estudios anteriores únicamente evaluaron características cinemáticas del movimiento y los cambios observados en ellas tras la terapia (Castiello et al., 2009). En otro estudio, Pelosin y colaboradores entrenaron una tarea de movimiento repetitivo de los dedos, y también realizaron únicamente una evaluación de las características cinemáticas. Los resultados mostraron que la observación produce una facilitación del movimiento. Sin embargo, los controles experimentales llevados a cabo difieren con el planteado en nuestro estudio; un grupo realizaba un movimiento al mismo tiempo que observaba el movimiento en un video y el otro grupo (control) realizaba el movimiento sin observación, únicamente con un sonido, si bien también existía un control simulado que es la observación de una mano estática. Todos los grupos, menos el control simulado, mejoraban el movimiento pero el grupo de video los resultados mostraron un mayor efecto (Pelosin et al., 2013). En nuestro estudio ambos grupos de EP, tanto el control como el experimental, realizaron la observación del movimiento durante su ejecución.

Podemos concluir que las principales diferencias de nuestro estudio con estudios anteriores son: la mayor parte de los estudios de observación de una acción en

5.3. ENTRENAMIENTO DE RV Y OBSERVACIÓN DE UNA ACCIÓN

pacientes con EP se realizaron con escasas sesiones experimentales, no se realizaban terapias con varias sesiones de entrenamiento; analizan los resultados en base a variables cinemáticas, pocos estudios analizan la excitabilidad cortico-espinal. El análisis de la excitabilidad únicamente se ha estudiado en movimientos aislados que sí muestran una activación de áreas cerebrales durante la observación de una acción (Fadiga et al., 2005, 1995). Todavía no se han realizado estudios con terapias de larga duración analizando los efectos en variables de la excitabilidad cortico-espinal.

5.3.2 Terapias de observación de una acción y realidad virtual

Como se ha descrito, tanto las terapias basadas en la observación de una acción (Buccino & Dalla Volta, 2015) como las terapias de RV (Laver, George, Thomas, Deutsch, & Crotty, 2015; Tieri, Morone, Paolucci, & Iosa, 2018) son técnicas novedosas que están siendo muy estudiadas en las últimas décadas. Las mismas están bien fundamentadas, han mostrado resultados positivos en la rehabilitación funcional de diferentes tipos de pacientes.

Por lo tanto, es lógico pensar que la combinación de ambas técnicas puede tener efectos igualmente beneficiosos o incluso potenciarse. En nuestro estudio se produce una combinación de estas técnicas, el sujeto realiza el movimiento de alcance al mismo tiempo que observa el mismo movimiento en el entorno virtual, encontrando esta propuesta apoyo en el conocimiento de que la observación y ejecución simultánea del mismo movimiento pueden producir una facilitación motora.

Como se ha descrito en los capítulos de la introducción, uno de los puntos fuertes de las terapias de RV son las múltiples ventajas que nos ofrece, entre las que se encuentran la flexibilidad a la hora de diseñar movimientos o crear tareas complejas y la posibilidad de adaptar múltiples aspectos como las características del movimiento a las del movimiento del sujeto (Holden, 2005). Existen números estudios que analizan y evidencian los efectos positivos de la RV en pacientes con EP, pero todavía es necesaria la realización de estudios adicionales con mejores controles y un mayor número de pacientes que confirmen estos resultados (Dockx et al., 2016).

Sin embargo, a pesar de los grandes avances en la investigación en la aplicación de esta tecnología todavía quedan algunos aspectos por estudiar y describir a la hora de diseñar este tipo de terapias, por ejemplo: conocer qué modalidad de entrenamiento de

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

RV es el que produce un mayor efecto, qué tipo de movimientos pueden ser entrenados, o si la modalidad de entrenamiento de RV puede depender de las características del movimiento que se desea entrenar. Uno de los objetivos de este estudio fue proporcionar información acerca de estas cuestiones y generar conocimiento sobre algunos de estos aspectos, comentados a continuación.

En primer lugar, es importante destacar que los datos presentados corresponden a un estudio piloto basado en un sistema de RV de bajo coste desarrollado específicamente para este estudio y tipo de movimiento.

Igualmente es importante tener en cuenta una serie de elementos: modalidad de entrenamiento en RV y tipo de acción o movimiento empleado en la terapia.

Por un lado, existen diferentes modalidades de entrenamiento en RV: imitación (Robles-García et al., 2016), el condicionamiento, la ganancia en el movimiento representado y la observación de una acción (Adamovich, August, Merians, & Tunik, 2009; Holper et al., 2010). En la modalidad de entrenamiento en RV de la imitación, en el que se emplea el avatar virtual como un elemento a imitar, el sujeto debe reproducir la acción observada mediante la imitación, que se puede realizar con posterioridad al movimiento observado (Adamovich, August, et al., 2009), o simultáneamente (Robles-García, Arias, Sanmartín, Espinosa, Flores, Grieve, Cudeiro, et al., 2013); estas técnicas se ha mostrado positivas en el campo de la rehabilitación de pacientes (Aida, Chau, & Dunn, 2018; Cano Porras, Siemonsma, Inzelberg, Zeilig, & Plotnik, 2018; Dockx et al., 2016). Un estudio previo de nuestro grupo de investigación con EP, indica que un entrenamiento de RV basado en la imitación aumenta la amplitud del movimiento entrenado (golpeo repetitivo del dedo) y produce cambios en variables de excitabilidad cortical hacia resultados fisiológicos normales (Robles-García et al., 2016).

Por otro lado, el tipo de acción o movimiento empleado en la terapia es un elemento importante, se debe valorar el tipo de acción a utilizar para obtener el máximo beneficio. La mayoría de las acciones que se han empleado en los estudios de terapias basadas en la observación de una acción consisten en acciones de las extremidades superiores, movimientos de las manos y dedos (Pelosin et al., 2013) y acciones con interacción de objetos (como el alcance o el agarre). Este tipo de acción ha demostrado generar una mayor actividad del SNE en estudios de neuroimagen (Filimon et al., 2007) y facilitación cortico-espinal en estudios con EMT (Enticott, Kennedy,

Bradshaw, Rinehart, & Fitzgerald, 2010; Fitzgibbon, Fitzgerald, & Enticott, 2014). Algunos estudios pilotos muestran breves programas de entrenamiento en RV de movimientos de alcance a máxima velocidad en pacientes con EP que produce cambios en el comportamiento motor, como una reducción en la duración del movimiento o un aumento de la velocidad (Ma et al., 2011). De cualquier modo, dicho estudio presenta un control cuestionable, ya que el GE y el GC no realizan exactamente la misma tarea. El GE realiza el movimiento de alcance con la mano dominante en el entorno de RV, mientras el GC realiza movimientos con su mano no dominante en un entorno real.

5.3.3 Movimientos repetitivos rítmicos y acciones orientadas a objetivos

El tipo de movimientos que han sido objeto de intervención mediante protocolos basados en la observación de las acciones se han clasificado, generalmente, en acciones transitivas e intransitivas (Enticott et al., 2010). En las acciones transitivas (acciones orientadas a objetivos) se puede producir interacción con objetos, por ejemplo alcance de una taza de café, un vaso de leche, etc; en las intransitivas no se produce interacción con objetos, por ejemplo en los movimientos del dedo índice o pulgar (Buccino et al., 2001).

Tanto la observación de acciones transitivas como las intransitivas pueden producir una activación del SNE (Kraskov, Dancause, Quallo, Shepherd, & Lemon, 2009). La mayoría de los estudios emplean movimientos transitivos, como observar el agarre de un objeto (Craighero et al., 2002) o tocar una guitarra (Buccino et al., 2004). También hay estudios que muestran esta activación con movimientos intransitivos (Fadiga, Fogassi, Pavesi, y Rizzolatti, 1995), aunque algunos de estos estudios muestran que las acciones intransitivas conducen a una activación del SNE de una manera más restrictiva que las acciones transitivas (Jonas et al., 2007; Bello, Modroño, Marcano, & González-Mora, 2013). Además, se sabe que la observación de movimientos intransitivos simples desconocidos para el sujeto produce una menor activación de las áreas parietales y premotoras que los movimientos familiares para el sujeto. Dichas diferencias podrían estar relacionadas con la menor activación del SNE para movimientos que están menos integrados en el repertorio motor humano (Bello, Modroño, Marcano, & González-Mora, 2015).

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

Otras razones por las que los movimientos transitivos parecen ser una mejor opción para este tipo de terapias son la motivación y la comprensión de la acción. Parece motivar más al usuario en la tarea la presencia de un objeto en el escenario (Molnar-Szakacs, Kaplan, Greenfield, & Iacoboni, 2006). El empleo de movimientos que puedan estar presentes en múltiples tareas de la vida diaria pueden resultar más “motivantes” para el sujeto a la hora de realizar la terapia en comparación con movimientos más específicos que no presenten un objetivo tan evidente para el sujeto en un primer momento (Viau et al., 2004). Se conoce que los procesos motivacionales pueden influir positivamente en el rendimiento humano y específicamente en el aprendizaje motor (Balleine & Dickinson, 1998). Por ejemplo, entre las características motoras de la EP, la bradicinesia presenta un componente motivacional importante, puede reducirse en función de la motivación del sujeto en la tarea (Schlesinger et al., 2007, Bonanni et al., 2010).

Además, se pensó durante algún tiempo que el SNE solo se activaba cuando se observa un humano ejecutando una acción, y no cuando la acción se realiza con una mano virtual o robotizada (Tai, Scherfler, Brooks, Sawamoto, & Castiello, 2004). Sin embargo, existen estudios que sugieren que el objetivo de la acción observada es más importante para la activación que la mera presencia, por ejemplo, de un humano una mano robótica (Gazzola, Rizzolatti, Wicker, & Keysers, 2007). En nuestro estudio los sujetos realizaron acciones transitivas, tanto en real como en virtual, se presentan un objeto en la acción (diana) y se producía una interacción con la misma al tocarlas.

En cuanto a las características del movimiento, para nuestros estudios hemos empleado una tarea que se puede considerar más compleja desde el punto de vista cognitivo que el movimiento repetitivo rítmico, como el golpeo repetitivo del dedo empleado en estudios anteriores (Robles-García et al., 2016). Los movimientos repetitivos rítmicos son esenciales en múltiples actividades de la vida diaria y están integrados en muchos casos en programas motores esenciales en el día a día de los individuos, pensemos en la marcha, por poner un ejemplo. El golpeo repetitivo del dedo, se considera una herramienta válida y fiable para detectar alteraciones en la formación del ritmo y es un ejemplo paradigmático ampliamente utilizado (Aoki, Francis, & Kinoshita, 2003; Arias et al., 2015; Arias, Robles-García, Espinosa, Corral, & Cudeiro, 2012a; Koeneke et al., 2006; Robles-García, Arias, Sanmartín, Espinosa, Flores,

5.3. ENTRENAMIENTO DE RV Y OBSERVACIÓN DE UNA ACCIÓN

Grieve, & Cudeiro, 2013; Shimoyama, Ninchoji, & Uemura, 1990), sin embargo es un movimiento que no está orientado a ningún objetivo o acción específica, se trata de un movimiento diferente a las acciones orientadas a objetivos como el presentado en este estudio.

El movimiento empleado en los estudios de esta tesis fue un movimiento de alcance. Se trata de un tipo de acción que requiere de la identificación de la ubicación del objeto, respecto a la ubicación de la persona y de su mano; de la representación de los múltiples patrones de activación muscular que se podrían utilizar para alcanzar el objetivo y de la selección del más adecuado en función de la eficiencia de la acción, es decir, es más complejo desde la perspectiva de la toma de decisiones (Jeannerod, 1990a). Para ello, se establecen unos marcos de coordenadas (internos y externos) que son transformados por el SNC para crear una representación del movimiento (Kakei, Hoffman, & Strick, 2003). Además, los trabajos de Acuña y Pardo sobre tareas de discriminación visual con monos mostraron que las neuronas de estructuras clásicamente vinculadas al SNC, como la corteza premotora ventral (cPMV), participan en las decisiones perceptivas en las que la información sensorial se combina con las expectativas y el conocimiento previo de las posibles consecuencias para alcanzar la elección conductual. Mostraron que las neuronas de la cPMV no solo participan en la toma de decisión si no que procesan esta información para emplearla posteriormente, están involucradas en el análisis de las consecuencias de los comportamientos anteriores para configurar un comportamiento futuro (Acuña & Pardo-Vazquez, 2011). Además, la influencia de los resultados de experiencias anteriores es más fuerte cuando la toma de decisión es más difícil (Pardo-Vazquez & Acuña, 2018).

5.4 EFECTO PLACEBO

Múltiples estudios y revisiones muestran el efecto placebo como un poderoso determinante de las respuestas a los tratamientos en distintas patologías (Oken, 2008), mostrando que la esperanza de mejoría del paciente puede influir en los resultados de la aplicación de una intervención o un medicamento. El efecto placebo modula significativamente la respuesta a los tratamientos activos en condiciones como el dolor, la ansiedad, insomnio, la enfermedad de Parkinson y algunos procedimientos

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

quirúrgicos (Colagiuri, Schenk, Kessler, Dorsey, & Colloca, 2015). Este efecto se presenta en pacientes con EP evidenciándolo tanto en la medicación suministrada, como para algunas intervenciones rehabilitadoras aplicadas (Espay et al., 2015). La enfermedad de Parkinson es uno de los principales trastornos clínicos para los cuales las tasas de respuesta al placebo son altas, e induce una mejoría clínica en síntomas motores como no motores (Arias, Vivas, Grieve, & Cudeiro, 2010b, 2010a; de la Fuente-Fernández, Schulzer, & Stoessl, 2004; Goetz, Leurgans, Raman, & Parkinson Study Group, 2002). Se están estudiando cuales son los mecanismos neuronales subyacentes a este efecto, dado que a pesar de estar claro el efecto no se conocen con exactitud estos mecanismos (Quattrone, Barbagallo, Cerasa, & Stoessl, 2018).

Debido a estas evidencias es fundamental controlar un posible efecto placebo en toda propuesta terapéutica experimental con EP.

Para nuestro estudio, un posible efecto placebo podría ser generado por la propia utilización del sistema de RV, ya que es una forma de terapia desconocida para los sujetos. Para controlar este efecto ambos grupos emplearon exactamente el mismo sistema de RV, por lo que los efectos observados en el GE no son compatibles con el efecto placebo. Sin embargo, los efectos observados en ambos grupos bien pueden ser efecto del entrenamiento motor o del efecto placebo. Por otra parte, se sabe que el efecto placebo se desvanece más rápidamente durante los seguimientos posteriores a la terapia que los efectos vinculados a los tratamientos reales (Oken, 2008); dado que los cambios mostrados en nuestro estudio se mantuvieron tras las semanas de descanso en las que no había entrenamiento, es probable que los efectos no estén ligados a un efecto placebo, sino más bien a un efecto de la práctica, por un lado, y de la práctica condicionada en el grupo experimental.

5.5 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

5.5.1 Tamaño de la muestra

Para este estudio piloto hemos reclutado un total de 20 pacientes, distribuidos de manera equitativa en ambos grupos, control y experimental. Si bien el número de pacientes invitados a participar fue más elevado (40 pacientes), una parte importante

rehusó participar en el estudio. Los motivos fueron diversos, algunos pacientes no podían acudir al lugar de realización del mismo ya que vivían bastante alejados del centro en el que se realizaban las pruebas, en otras ocasiones, los propios criterios de selección de los participantes excluyeron la inclusión de participantes que estaban interesados en participar.

Se sabe que el tamaño de la muestra es muy importante para aumentar la probabilidad de detectar el verdadero impacto de una terapia, por lo que sería verdaderamente interesante realizar estudios posteriores con las mismas características que el estudio presentado, pero con un tamaño de la muestra mayor. A pesar de ello, y siendo conscientes de que un mayor tamaño de la muestra podría aumentar potencia de nuestro estudio en sus objetivos propuestos, consideramos que es un tamaño ajustado a las características de un estudio de tipo piloto.

5.5.2 Duración de la terapia

Como sucede en la mayoría de estos estudios piloto la duración y frecuencia de las intervenciones óptima puede ser desconocido. La mayoría de los estudios publicados con características similares a los nuestros realizan una sola sesión o terapias de corta duración (Dockx et al., 2016; Ma et al., 2011).

Se han tenido en cuenta estudios publicados previamente por nuestro grupo de investigación y se han realizado un número de sesiones de la terapia similares (Robles-García et al., 2016), si bien en el caso de los estudios de esta tesis han sido más concentradas. Es posible que con una mayor duración de la terapia sus efectos hubiesen sido mayores.

5.5.3 Diferentes fenotipos de la Enfermedad de Parkinson

Como se ha descrito en la introducción, el diagnóstico de la EP puede ser complicado de establecer, sobre todo en los inicios de la enfermedad ya que los síntomas son sutiles e incluso el paciente puede no notarlos. A estas dificultades para el diagnóstico se añade que existen varios fenotipos de EP (como los temblorosos o acineto-rígidos). Varios estudios han intentado clasificar la enfermedad en varios subtipos, incluso podrían definirse subgrupos con un fenotipo mixto o indeterminado (Marras & Lang, 2013).

Es por ello que aun siendo conscientes de la gran variedad de fenotipos de EP, no los hemos analizado debido a que la muestra incluida en los estudios fue pequeña y no permitía una segmentación adecuada. Es importante recordar que uno de uno de los criterios de inclusión fue presentar un diagnóstico de EP idiopática, intentando homogenizar todo lo posible la muestra. Igualmente, los pacientes incluidos en el estudio eran todos mayores de 60 años, ya que existen estudios que muestran claras diferencias en las características y progresión de la enfermedad (van Rooden et al., 2010). Es en cualquier caso posible que los efectos de la terapia pudiesen ser diferentes para los diferentes fenotipos de EP.

5.5.4 Evaluación durante la fase OFF de la medicación

Las evaluaciones de los pacientes en el estudio III se realizaron en fase OFF de la medicación mientras que las sesiones de intervención se realizaban en fase ON. A pesar de las razones descritas anteriormente por las que esto se realizó así, podría ser posible que hubiese efectos de la terapia que se presentasen solamente en fase ON, en la que los pacientes no fueron evaluados. Sería necesario en el futuro evaluar los resultados de los entrenamientos no sólo en OFF, sino también en ON, dado que es un estado de mayor funcionalidad en la que lo pacientes se encuentran en su día a día.

5.5.5 Sistema de realidad virtual

Si bien el sistema de realidad virtual es de bajo coste y tiene limitaciones en la capacidad de captura de movimientos, consideramos que este elemento no es un factor limitante para evaluar la hipótesis específicamente testada en el estudio III, dado que desde el punto de vista metodológico hemos controlado dicho elemento, tal y como hemos pormenorizadamente descrito. No obstante, el desarrollo del sistema fue concebido no sólo para el entrenamiento de los participantes, sino también para la evaluación motora del movimiento de alcance. Sobre este último aspecto, sí que debemos apuntar la limitada capacidad de captura de la óptica utilizada, como se demostró en el estudio 2. Por dicho motivo los efectos de la terapia en el estudio 3 se testaron fueran del sistema de RV. Este elemento es de poca relevancia para el futuro, creemos, debido a la velocidad del avance tecnológico y el desarrollo de sistemas de captura más eficientes.

5.6 CONSIDERACIONES FUTURAS

En base a los resultados que aporta este trabajo consideramos que la realidad virtual combinada con las terapias de observación de un movimiento es potencialmente útil para el entrenamiento del movimiento de alcance alterado en pacientes con EP; sin embargo, es necesario la realización de más estudios para aumentar la investigación en esta temática y aclarar cuestiones como:

- Valorar la creación de un nuevo sistema de RV basado en el movimiento de alcance en el que se mejoren aspectos como la captura de movimientos manteniendo una la relación coste-beneficio favorable.
- Conocer aspectos concretos de los resultados obtenidos, como la reducción del TR_PM. Analizar en qué nivel de procesamiento se está produciendo la reducción del TR_PM englobado en el total de la duración del TR (desde la percepción a la ejecución) para así conocer los efectos concretos del entrenamiento.
- Realizar estudios neuro-funcionales con técnicas de neuroimagen específicas. Estos proporcionarían información sobre la activación del SNE durante la realización del movimiento, así como posibles cambios que podrían estar relacionados con la terapia que se está realizando.
- Comprender el rol de la excitabilidad espinal en el comportamiento de los participantes entrenados.
- Determinar si entrenamientos con un número mayor de sesiones podrían conseguir mayores efectos o afectar a otras variables que no han cambiado en este estudio.
- En nuestro estudio hemos realizado una evaluación inmediatamente después de la última sesión para conocer los efectos del entrenamiento y otra una semana más tarde para conocer si estos efectos se mantienen en el tiempo. Podría ser interesante conocer por cuánto tiempo más podrían mantenerse estos efectos.

5.7 BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN

En este trabajo se ha presentado una validación inicial y un estudio piloto posterior sobre un sistema de RV como una posible herramienta para evaluar y tratar el movimiento de alcance en personas con EP. Hemos hallado que la observación de una acción a través de un sistema de RV, combinado con la práctica del mismo movimiento mejorado, podría ser útil como tratamiento complementario en los movimientos de alcance en personas con EP. Como hemos visto en la introducción, la investigación en terapias basadas en la observación de una acción es muy actual, pero pocos estudios han combinado la observación de la acción con la ejecución de la misma dentro de un entorno de RV.

Los estudios de investigación en RV cada vez son más frecuentes pero no todos incluyen una validación o un control adecuados (Dockx et al., 2016; Sveistrup, 2004). En este trabajo se han descrito en detalle las características del sistema de RV utilizado, así como la validación del mismo. Sin embargo, como se ha explicado, no está suficientemente claro para qué tipo movimientos o acción es la más adecuada para emplear en sistemas de RV como forma de terapia. Se realizaron pocos estudios en los que se emplee el movimiento de alcance en pacientes con EP (Ma et al., 2011, 2012; Wang et al., 2011), la mayoría se han realizado en pacientes con ACV (Knaut et al., 2009; Viau et al., 2004). El movimiento de alcance empleado en nuestro estudio es una acción orientada a objetivos, y es un movimiento implicado en múltiples actividades de la vida diaria. Como se ha descrito, las terapias de observación de una acción y las terapias con sistemas de RV comparten características comunes, incluso el sustrato neuronal que explica sus beneficios está relacionado. Sin embargo, es muy importante tener en cuenta también sus diferencias con la finalidad de buscar los máximos beneficios en la combinación de ambas.

Entre las principales ventajas de este tipo de entrenamientos basados en la combinación de RV y la observación de un movimiento está el hecho de que no son entrenamientos invasivos, no plantean riesgos de seguridad. Otra de las ventajas es la posibilidad de interactuar con diferentes objetos, tantos como sea posible diseñar en el entorno de RV. En el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, como la EP, los objetivos de las sesiones es el reentrenamiento en múltiples tareas, pero en muchas

5.7. BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN

ocasiones estos pueden verse limitados por el ambiente físico, los equipos empleados y objetos disponibles por los terapeutas. Este tipo de sistemas, ofrece la posibilidad de realizar diferentes tareas con objetos muy diversos, muchas de ellas que no son posibles ni accesibles para muchos terapeutas.

Finalmente, podemos concluir que la realización del movimiento de alcance condicionado por la observación del movimiento de alcance mejorado realizado por un avatar virtual, no aporta mejores resultados que el entrenamiento de repetición y observación del movimiento. Se ha demostrado que la recuperación está positivamente relacionada con el número de veces que un paciente repite las tareas de entrenamiento (Beverley French et al., 2016; Halder et al., 2005; Mawase, Lopez, Celnik, & Haith, 2018; Nudo, 2013). Además, estudios sobre el aprendizaje motor indicaron que la mejor manera de mejorar la transferencia y la retención de un movimiento es emplear estructuras variables en lugar de la práctica repetitiva. La práctica con variaciones resulta en un aprendizaje motor más efectivo que la práctica constante o de un movimiento sin variaciones (Bonney, Jelsma, Ferguson, & Smits-Engelsman, 2017; Lage et al., 2015).

Conjuntamente, un elemento importante que se ha desarrollado en este estudio con respecto al sistema de RV es que se consiguió la sensación de profundidad (las dianas se movían hacia atrás en el momento en el que el sujeto las toca) y la retroalimentación táctil en el entorno de RV se producía al mismo tiempo que el sujeto tocaba la diana real algo que no se había desarrollado en los estudios previos revisados (Ma et al., 2011, 2012; Wang et al., 2011)

El futuro de la investigación empleando la combinación de la tecnología como la RV y las terapias de observación de una acción como elemento terapéutico debe generar conocimiento que sirva de evidencia para el desarrollo de una práctica clínica. Para ello es necesario monitorizar, cuantificar y valorar continuamente los efectos de la terapia aplicada, algo que es precisamente uno de los puntos fuertes de este tipo dispositivos ya que permite monitorizar en todo momento lo que el sujeto realiza. Además, como se realizó en nuestro estudio, otro de los beneficios que ofrece es la capacidad de adaptar las características del movimiento observado en el entorno virtual a las del propio sujeto. De esta manera, al sujeto puede resultarle más sencilla la inmersión en el sistema, además de que la interacción entre el sujeto y el terapeuta es continua,

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

permitiendo que el terapeuta conozca en todo momento los avances del sujeto para potenciar al máximo los resultados de la terapia.

Próximas investigaciones deberán centrarse fundamentalmente en mejorar el diseño tecnológico del sistema de RV empleado y conocer más características del tipo de movimiento a emplear. Esto nos permitirá conocer qué hacer a cada persona en concreto para conseguir el mayor grado posible de recuperación, con el objetivo último de mejorar su calidad de vida, basado en alcanzar un mayor grado de funcionalidad y autonomía.

Capítulo 6

Conclusiones

Tras la realización de los experimentos y análisis de los tres estudios, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

6.1 ESTUDIO I: ESTUDIO DE LA FIABILIDAD EN LAS RESPUESTAS CINEMÁTICAS Y DE RECLUTAMIENTO MIOELÉCTRICO DURANTE LOS MOVIMIENTOS DE ALCANCE

1. El procedimiento diseñado en el estudio 1 es fiable para a la de evaluación de las características cinemáticas y del patrón de reclutamiento mioeléctrico del movimiento de alcance realizado a máxima velocidad.

6.2 ESTUDIO II: DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN UN ENTORNO DE REALIDAD VIRTUAL

1. El sistema de realidad virtual de bajo coste diseñado en el estudio 2 no es válido para evaluar el movimiento de alcance en personas jóvenes y mayores sanas, personas con Enfermedad de Parkinson cuando el movimiento se ejecuta a máxima velocidad.

6.3 ESTUDIO III: ENTRENAMIENTO DEL MOVIMIENTO DE ALCANCE EN REALIDAD VIRTUAL PARA LA REEDUCACIÓN FUNCIONAL DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. El entrenamiento de los pacientes condicionando sus movimientos de alcance con un avatar, produce una reducción de los tiempos de reacción pre-movimiento de los enfermos de Parkinson durante la ejecución del movimiento de alcance fuera del sistema de realidad virtual (en el entorno real). Este efecto no se produce si los pacientes son entrenados sin que el avatar condicione sus movimientos.
2. La repetición del movimiento de alcance, independientemente de hacerlo condicionado por el avatar, modifica los umbrales motores de los pacientes. La práctica motora del movimiento de alcance en pacientes con Enfermedad de Parkinson aumenta la excitabilidad cortical ya que disminuyen los umbrales motores.
3. Los resultados obtenidos en el conjunto de variables indica una limitada efectividad de protocolo de entrenamiento en el sistema de RV para mejorar los movimientos de alcance en los EP. Es posible que estos resultados pudiesen ser

diferentes de utilizar otros sistemas de RV, o de modificar las características del entrenamiento propuesto.

Apéndice 1

En el apéndice 1 se muestran las principales características de los pacientes con EP incluidos en el estudio 3: edad, dominancia, lado afectado, años transcurridos desde el diagnóstico de la enfermedad, puntuación de la escala Hoehn y Yahr, puntuación de la escala UPDRS motora y total, puntuación escala TULIA, puntuación en el MMS (Mini Mental State Examination) y los medicamentos antiparkinsonianos que estaban tomando en el momento del estudio. En la columna Grupo se indica si el participante pertenecía al grupo experimental (GE) o al control (GC).

Grupo	Sexo	Edad	Dom.	Lado afec.	Años diag.	H & Y	UPDRS motor/ TOTAL	Tulia	MMSE	Fárm. Parkinson mg /día
C1	F	61	Drch	Izq	3	1.5	34/49	24	30	Azilect 1mg
E2	M	69	Drch	Izq	8	2.5	26/38	24	30	Stalevo 850 mg
C3	M	66	Drch	Drch	4	1.5	51/76	24	30	Neupro 6mg Stalevo 50mg
C4	M	49	Drch	Drch	2	3	49/80	24	30	Sinemet Plus 75mg Rolpryna 3mg Azilect 1mg

APÉNDICES

C5	M	77	Drch	Drch- lzq	15	4	61/103	17	27	Sinemet (R)400 mg Stalevo 750 mg
C6	M	79	Drch	Drch	10	2.5	35/50	24	30	Azilect 1 mg Mirapexin 1.05 mg
E7	M	67	Drch	lzq	17	2.5	49/82	24	30	Requip 2 mg Stalevo 500 mg Azilect 1 mg
E8	F	61	Drch	lzq	3	1.5	21/35	24	30	Sinemet Plus 100/400 mg Azilect 1 mg
E9	M	72	Drch	lzq	2	1.5	40/55	24	30	Madopar 800 mg Neurpo 8mg
E10	M	55	Drch	lzq	7	2	30/41	24	30	Stalevo 750 mg Mirapexin 2.1 mg Azilect 1 mg
E11	M	73	Drch	lzq	9	2.5	49/84	24	30	Stalevo 600 mg Sinemet plus
E12	M	71	Drch	lzq	10	3	45/66	24	30	Mirapexin 0.26 mg Stalevo 450 mg Azilect 1 mg
C13	F	76	Drch	lzq	13	3	64/107	22	30	Neupro 8 mg Stalevo 550 mg
E14	M	64	Drch	lzq	3	2	33/47	24	30	Azilect mg Mirapexin 1.05 mg

CONCLUSIONES

E15	F	65	lzq	Drch	10	2.5	34/52	24	30	Sinemet Plus Azilect 1 mg
C16	M	65	Drch	lzq		3	57/81	24	30	Stalevo 650 mg Azilect 1 mg Neupro 8 mg
E17	M	63	lzq	Drch	15	3	40/71	24	30	Stalevo 500 mg Requip 12 mg Sinemet Retard 50/200 mg
C18	M	71	Drch	Drch	10	2.5	50/74	22	30	Azilect 1 mg Stalevo 550 mg Neupro 14 mg
C19	F	74	Drch	lzq	5	1	14/22	24	27	Azilect 1 mg Neupro 8mg
C20	M	62	Drch	Drch	6	2.5	39/55	24	30	Stalevo 575 mg

Referencias

- Aarsland, D. (2015). Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism & Related Disorders*, *22 Suppl 1*, S144-8. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.034>
- Abbruzzese, G., Avanzino, L., Marchese, R., & Pelosin, E. (2015). Action Observation and Motor Imagery: Innovative Cognitive Tools in the Rehabilitation of Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/124214>
- Abbruzzese, G., Barone, P., Bonuccelli, U., Lopiano, L., & Antonini, A. (2012). Continuous intestinal infusion of levodopa/carbidopa in advanced Parkinson's disease: efficacy, safety and patient selection. *Functional neurology*, *27*(3), 147-154.
- Abbruzzese, G., Marchese, R., Avanzino, L., & Pelosin, E. (2016). Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism and Related Disorders*, *22*, S60-S64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.005>
- Acuña, C., & Pardo-Vazquez, J. L. (2011). Ventral premotor cortex neuronal activity matches perceptual decisions. *European Journal of Neuroscience*, *33*(12), 2338-2348. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07708.x>
- Adamovich, S. V, August, K., Merians, A., & Tunik, E. (2009). A virtual reality-based system integrated with fmri to study neural mechanisms of action observation-execution: a proof of concept study. *Restorative neurology and neuroscience*, *27*(3), 209-223. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0471>
- Adamovich, S. V, Fluet, G., Tunik, E., & Merians, A. (2009). Sensorimotor training in virtual reality: a review. *NeuroRehabilitation*, *25*(1), 29-44. <https://doi.org/10.3233/NRE-2009-0497>
- Adkin, A. L., Frank, J. S., & Jog, M. S. (2003). Fear of falling and postural control in Parkinson's disease. *Movement disorders*, *18*(5), 496-502. <https://doi.org/10.1002/mds.10396>

REFERENCIAS

- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience: Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 165-178. <https://doi.org/10.1038/nrn1056>
- Agostino, R., Berardelli, A., Currà, A., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 13(3), 418-421. <https://doi.org/10.1002/mds.870130308>
- Aida, J., Chau, B., & Dunn, J. (2018, junio 29). Immersive virtual reality in traumatic brain injury rehabilitation: A literature review. *NeuroRehabilitation*. <https://doi.org/10.3233/NRE-172361>
- Akizuki, H., Uno, A., Arai, K., Morioka, S., Ohyama, S., Nishiike, S., Tamura, K., Takeda, N. (2005). Effects of immersion in virtual reality on postural control. *Neuroscience Letters*, 379(1), 23-26. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.12.041>
- Albani, G., Pignatti, R., Bertella, L., Priano, L., Semenza, C., Molinari, E., Riva, G., Mauro, A. (2002). Common daily activities in the virtual environment: a preliminary study in parkinsonian patients. *Neurological sciences*, 23 Suppl 2, S49-50. <https://doi.org/10.1007/s100720200064>
- Alberts, J. L., Saling, M., Adler, C. H., & Stelmach, G. E. (2000). Disruptions in the reach-to-grasp actions of Parkinson's patients. *Experimental brain research*, 134(3), 353-362. <https://doi.org/10.1007/s002210000468>
- Alcalay, R. N., Caccappolo, E., Mejia-Santana, H., Tang, M. X., Rosado, L., Ross, B. M., Verbitsky, M., Kisselev, S., Louis, E.D., Comella, C., Colcher, A., Jennings, D., Nance, M.A., Bressman, S.B., Scott, W.K., Tanner, C., Mickel, S., Andrews, H., Waters, C., Fahn, S., Cote, L., Frucht, S., Ford, B., Rezak, M., Novak, K., Friedman, J.H., Pfeiffer, R., Marsh, L., Hiner, B., Siderowf, A., Ottman, R., Marder, K., Clark, L. N. (2010). Frequency of known mutations in early-onset Parkinson disease: implication for genetic counseling: the consortium on risk for early onset Parkinson disease study. *Archives of neurology*, 67(9), 1116-1122. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.194>
- Alegre, M., Rodríguez-Oroz, M. C., Valencia, M., Pérez-Alcázar, M., Guridi, J., Iriarte, J., Obeso, J.A., Artieda, J. (2010). Changes in subthalamic activity during movement observation in Parkinson's disease: Is the mirror system mirrored in the basal ganglia? *Clinical Neurophysiology*, 121(3), 414-425. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.013>
- Allam, M. F., Del Castillo, A. S., & Navajas, R. F.-C. (2005). Parkinson's disease risk factors: genetic, environmental, or both? *Neurological research*, 27(2), 206-208. <https://doi.org/10.1179/016164105X22057>
- Alves, G., Pedersen, K. F., & Pedersen, K. F. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, (August 2015). <https://doi.org/10.1007/s00415-008-5004-3>
- Amassian, V. E., & Cracco, R. Q. (1987). Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery*, 20(1), 148-155. <https://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00031>
- Amrhein, P. C., Stelmach, G. E., & Goggin, N. L. (1991). Age differences in the maintenance and restructuring of movement preparation. *Psychology and aging*, 6(3), 451-466. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.6.3.451>
- Andrés, B. (2000). Dificultad en las actividades de la vida diaria: rehabilitación funcional. En A. Bayés-Rusiñol (Ed.), *Tratamiento integral de la persona afectada por la enfermedad de Parkinson* (pp. 79-88). Guttman, Fundació Institut.
- Antonini, A., Ursino, G., Calandrella, D., Bernardi, L., & Plebani, M. (2010). Continuous dopaminergic delivery in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 257(Suppl 2), S305-8.

- <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5714-1>
- Aoki, H., Tsukahara, R., & Yabe, K. (2002). Cortical and spinal motor excitability during the premovement EMG silent period prior to rapid voluntary movement in humans. *Brain research, 949*(1-2), 178-187. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(02\)02979-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(02)02979-7)
- Aoki, T., Francis, P. R., & Kinoshita, H. (2003). Differences in the abilities of individual fingers during the performance of fast, repetitive tapping movements. *Experimental Brain Research, 152*(2), 270-280. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1552-z>
- Arias, P., Robles-García, V., Corral-Bergantiños, Y., Madrid, A., Espinosa, N., Valls-Solé, J., Grieve, K.L., Oliviero, A., Cudeiro, J. (2015). Central fatigue induced by short-lasting finger tapping and isometric tasks: A study of silent periods evoked at spinal and supraspinal levels. *Neuroscience, 305*, 316-327. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.081>
- Arias, P., & Cudeiro, J. (2008). Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients. *Experimental Brain Research, 186*(4), 589-601. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1263>
- Arias, P., & Cudeiro, J. (2010). Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PloS one, 5*(3), e9675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009675>
- Arias, P., Robles-García, V., Corral-Bergantiños, Y., Espinosa, N., Mordillo-Mateos, L., Grieve, K., Oliviero, A., Cudeiro, J. (2014). Balancing the excitability of M1 circuitry during movement observation without overt replication. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 8*, 316. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00316>
- Arias, P., Robles-García, V., Espinosa, N., Corral-Bergantiños, Y., Mordillo-Mateos, L., Grieve, K., Oliviero, A., Cudeiro, J. (2014). The effects of expectancy on corticospinal excitability: passively preparing to observe a movement. *Journal of Neurophysiology, 111*(7), 1479-1486. <https://doi.org/10.1152/jn.00353.2013>
- Arias, P., Robles-García, V., Espinosa, N., Corral, Y., & Cudeiro, J. (2012). Validity of the finger tapping test in Parkinson's disease, elderly and young healthy subjects: Is there a role for central fatigue? *Clinical Neurophysiology, 123*(10), 2034-2041. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.04.001>
- Arias, P., Robles-García, V., Sanmartín, G., Flores, J., & Cudeiro, J. (2012). Virtual reality as a tool for evaluation of repetitive rhythmic movements in the elderly and Parkinson's disease patients. *PloS One, 7*(1), e30021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030021>
- Arias, P., Vivas, J., Grieve, K. L., & Cudeiro, J. (2010a). Controlled trial on the effect of 10 days low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor signs in Parkinson's disease. *Movement disorders, 25*(12), 1830-1838. <https://doi.org/10.1002/mds.23055>
- Arias, P., Vivas, J., Grieve, K. L., & Cudeiro, J. (2010b). Double-blind, randomized, placebo controlled trial on the effect of 10 days low-frequency rTMS over the vertex on sleep in Parkinson's disease. *Sleep medicine, 11*(8), 759-765. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.05.003>
- Aukstakalnis, S., & Blatner, D. (1993). *Silicon Mirage: Art of Science of Virtual Reality*. Berkeley, Ed.
- Avenanti, A., Bolognini, N., Maravita, A., & Aglioti, S. M. (2007). Somatic and motor components of action simulation. *Current biology : CB, 17*(24), 2129-2135. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.11.045>
- Balleine, B. W., & Dickinson, A. (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and

REFERENCIAS

- incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology*, 37(4-5), 407-419. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(98\)00033-1](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(98)00033-1)
- Baram, Y., & Miller, A. (2006). Virtual reality cues for improvement of gait in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 66(2), 178-181. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194255.82542.6b>
- Barker, A T, Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
- Barker, A T., & Shields, K. (2017). Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache*, 57(3), 517-524. <https://doi.org/10.1111/head.13002>
- Barrett, M. J., Hac, N. E., Yan, G., Harrison, M. B., & Wooten, G. F. (2015). Relationship of age of onset and family history in Parkinson disease. *Movement disorders*, 30(5), 733-735. <https://doi.org/10.1002/mds.26166>
- Bartels, A. L., & Leenders, K. L. (2009). Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. *Cortex*, 45(8), 915-921. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.11.010>
- Bassolino, M., Campanella, M., Bove, M., Pozzo, T., Fadiga, L. (2014). Training the motor cortex by observing the actions of others during immobilization. *Cerebral cortex*, 24(12):3268-76. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht190>
- Battaglia-Mayer, A., Caminiti, R., Lacquaniti, F., & Zago, M. (2003). Multiple levels of representation of reaching in the parieto-frontal network. *Cerebral cortex*, 13(10), 1009-1022. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.10.1009>
- Baumann, C. R. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism & related disorders*, 18 Suppl 1, S90-2. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70029-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70029-3)
- Beier, F., Diederich, S., Schmieder, K., & Männer, R. (2011). NeuroSim--the prototype of a neurosurgical training simulator. *Studies in health technology and informatics*, 163, 51-56. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-022-2-42>
- Bellelli, G., Buccino, G., Bernardini, B., Padovani, A., & Trabucchi, M. (2010). Action observation treatment improves recovery of postsurgical orthopedic patients: evidence for a top-down effect? *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(10), 1489-1494. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.07.013>
- Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D. M., Hommel, M., Perret, J.E., de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337(8738), 403-406. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91175-T](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91175-T)
- Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, M. C. (1986). Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 109, 739-757. <https://doi.org/10.1093/brain/109.4.739>
- Benecke, R., Rothwell, J. C., Dick, J. P., Day, B. L., & Marsden, C. D. (1987). Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 110 (Pt 2), 361-379. <https://doi.org/10.1093/brain/110.2.361>
- Berardelli, A., Accornero, N., Argenta, M., Meco, G., & Manfredi, M. (1986). Fast complex arm movements in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 49(10), 1146-1149. <https://doi.org/10.1136/jnnp.49.10.1146>
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Hallett, M. (2001). Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 2131-2146.

- <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>
- Bertelson, P., & Boons, J. P. (1960). Time uncertainty and choice reaction time. *Nature*, *187*, 531-532. <https://doi.org/10.1038/187531a0>
- Bhabhor, M. K., Vidja, K., Bhandari, P., Dodhia, S., Kathrotia, R., & Joshi, V. (2013). A comparative study of visual reaction time in table tennis players and healthy controls. *Indian journal of physiology and pharmacology*, *57*(4), 439-442.
- Bhidayasiri, R., & Truong, D. D. (2008). Motor complications in Parkinson disease: clinical manifestations and management. *Journal of the neurological sciences*, *266*(1-2), 204-215. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.028>
- Biguer, B., Jeannerod, M., & Prablanc, C. (1982). The coordination of eye, head, and arm movements during reaching at a single visual target. *Experimental brain research*, *46*(2), 301-304. <https://doi.org/10.1007/BF00237188>
- Bird, G., Leighton, J., Press, C., & Heyes, C. (2007). Intact automatic imitation of human and robot actions in autism spectrum disorders. *Proceedings. Biological sciences / The Royal Society*, *274*(1628), 3027-3031. <https://doi.org/10.1098/rspb.2007.1019>
- Bloem, B R, Beckley, D. J., van Dijk, J. G., Zwinderman, A. H., Remler, M. P., & Roos, R. A. (1996). Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders*, *11*(5), 509-521. <https://doi.org/10.1002/mds.870110506>
- Bloem, Bastiaan R, Vries, N. M. De, & Ebersbach, G. (2015). Nonpharmacological Treatments for Patients with Parkinson ' s Disease. *Movement Disorders*, *30*(11), 1504-1520. <https://doi.org/10.1002/mds.26363>
- Bloxham, C. A., Dick, D. J., & Moore, M. (1987). Reaction times and attention in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *50*(9), 1178-1183. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.9.1178>
- Boisgontier, M. P., Wittenberg, G. F., Fujiyama, H., Levin, O., & Swinnen, S. P. (2014). Complexity of central processing in simple and choice multilimb reaction-time tasks. *PloS One*, *9*(2), e90457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090457>
- Bonnet, M., Decety, J., Jeannerod, M., & Requin, J. (1997). Mental simulation of an action modulates the excitability of spinal reflex pathways in man. *Brain research. Cognitive brain research*, *5*(3), 221-228. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(96\)00072-9](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(96)00072-9)
- Bonney, E., Jelsma, L. D., Ferguson, G. D., & Smits-Engelsman, B. C. M. (2017). Learning better by repetition or variation? Is transfer at odds with task specific training? *PloS One*, *12*(3), e0174214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174214>
- Borges, L. R., Fernandes, A. B., Melo, L. P., Guerra, R. O., & Campos, T. F. (2018). Action observation for upper limb rehabilitation after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*, CD011887. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011887.pub2>
- Bosnell, R. A., Kincses, T., Stagg, C. J., Tomassini, V., Kischka, U., Jbabdi, S., Woolrich, M.W., Andersson, J., Matthews, P.M., Johansen-Berg, H. (2011). Motor practice promotes increased activity in brain regions structurally disconnected after subcortical stroke. *Neurorehabilitation and neural repair*, *25*(7), 607-616. <https://doi.org/10.1177/1545968311405675>
- Botella, C., Fernández-Álvarez, J., Guillén, V., García-Palacios, A., & Baños, R. (2017). Recent Progress in Virtual Reality Exposure Therapy for Phobias: A Systematic Review. *Current Psychiatry Reports*, *19*(7), 42. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0788-4>
- Botwinick, J., & Thompson, L. W. (1966). Premotor and motor components of reaction time.

REFERENCIAS

- Journal of experimental psychology*, 71(1), 9-15. <https://doi.org/10.1037/h0022634>
- Brass, M, Bekkering, H., & Prinz, W. (2001). Movement observation affects movement execution in a simple response task. *Acta psychologica*, 106(1-2), 3-22. [https://doi.org/10.1016/S0001-6918\(00\)00024-X](https://doi.org/10.1016/S0001-6918(00)00024-X)
- Brass, Marcel, Bekkering, H., Wohlschla, A., & Prinz, W. (2000). Compatibility between Observed and Executed Finger Movements : Comparing Symbolic , Spatial , and Imitative Cues. *Brain and Cognition*, 143, 124-143. <https://doi.org/10.1006/brcg.2000.1225>
- Broderick, M. P., Van Gemmert, A. W. A., Shill, H. A., & Stelmach, G. E. (2009). Hypometria and bradykinesia during drawing movements in individuals with Parkinson's disease. *Experimental brain research*, 197(3), 223-233. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1925-z>
- Broeder, S., Nackaerts, E., Heremans, E., Vervoort, G., Meesen, R., Verheyden, G., & Nieuwboer, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease: Neurophysiological mechanisms and behavioral effects. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 57, 105-117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.010>
- Bronstein, A. M., Hood, J. D., Gresty, M. A., & Panagi, C. (1990). Visual control of balance in cerebellar and parkinsonian syndromes. *Brain*, 113 (Pt 3, 767-779. <https://doi.org/10.1093/brain/113.3.767>
- Brütsch, K., Koenig, A., Zimmerli, L., Mérillat-Koenke, S., Riener, R., Jäncke, L., van Hedel, H.J., Meyer-Heim, A. (2011). Virtual reality for enhancement of robot-assisted gait training in children with central gait disorders. *Journal of rehabilitation medicine*, 43(6), 493-499. <https://doi.org/10.2340/16501977-0802>
- Buccino, G., Gatti, R., Giusti, M. C., Negrotti, A., Rossi, A., Calzetti, S., & Cappa, S. F. (2011). Action observation treatment improves autonomy in daily activities in Parkinson's disease patients: results from a pilot study. *Movement disorders*, 26(10), 1963-1964. <https://doi.org/10.1002/mds.23745>
- Buccino, G. (2014). Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 369(1644), 20130185. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0185>
- Buccino, G, Binkofski, F., Fink, G. R., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Seitz, R.J., Zilles, K., Rizzolatti, G., Freund, H. J. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *The European journal of neuroscience*, 13(2), 400-404. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2001.01385.x>
- Buccino, G, & Dalla Volta, R. (2015). The use of action observation treatment to restore motor function in patients with neurological disorders. *New Frontiers in Mirror Neurons Research*. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199686155.003.0020>
- Buccino, G, Lui, F., Canessa, N., Patteri, I., Lagravinese, G., Benuzzi, F., Porro, C.A., Rizzolatti, G. (2004). Neural circuits involved in the recognition of actions performed by nonconspecifics: an FMRI study. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(1), 114-126. <https://doi.org/10.1162/089892904322755601>
- Buccino, G., Solodkin, A., & Small, S. L. (2006). Functions of the mirror neuron system: implications for neurorehabilitation. *Cognitive and behavioral neurology*, 19(1), 55-63. <https://doi.org/10.1097/00146965-200603000-00007>
- Buneo, C. A., Soechting, J. F., & Flanders, M. (1994). Muscle activation patterns for reaching: the representation of distance and time. *Journal of neurophysiology*, 71(4), 1546-1558. <https://doi.org/10.1152/jn.1994.71.4.1546>
- Busan, P., Jarmolowska, J., Semenic, M., Monti, F., Pelamatti, G., Pizzolato, G., & Battaglini, P. P.

- (2009). Involvement of ipsilateral parieto-occipital cortex in the planning of reaching movements: evidence by TMS. *Neuroscience letters*, *460*(2), 112-116.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.028>
- Busan, P., Monti, F., Semenic, M., Pizzolato, G., & Battaglini, P. P. (2009). Parieto-occipital cortex and planning of reaching movements: a transcranial magnetic stimulation study. *Behavioural brain research*, *201*(1), 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.01.040>
- Caggiano, V., Fogassi, L., Rizzolatti, G., Pomper, J. K., Thier, P., Giese, M.A., & Casile, A. (2011). View-Based Encoding of Actions in Mirror Neurons of Area F5 in Macaque Premotor Cortex. *Current Biology*, *21*(2), 144-148. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.12.022>
- Caligiore, D., Mustile, M., Spalletta, G., & Baldassarre, G. (2017). Action observation and motor imagery for rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and an integrative hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *72*, 210-222.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2016.11.005>
- Cano Porrás, D., Siemonsma, P., Inzelberg, R., Zeilig, G., & Plotnik, M. (2018). Advantages of virtual reality in the rehabilitation of balance and gait. *Neurology*, *90*(22), 1017-1025.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005603>
- Cantello, R., Tarletti, R., Varrasi, C., Cecchin, M., & Monaco, F. (2007). Cortical inhibition in Parkinson's disease: New insights from early, untreated patients. *Neuroscience*, *150*(1), 64-71. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.08.033>
- Cantello, R., Gianelli, M., Civardi, C., & Mutani, R. (1992). Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology*, *42*(10), 1951-1959.
<https://doi.org/10.1212/WNL.42.10.1951>
- Cantello, R., Tarletti, R., & Civardi, C. (2002). Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Research Reviews*, *38*, 309-327. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00158-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00158-8)
- Carlin, A. S., Hoffman, H. G., & Weghorst, S. (1997). Virtual reality and tactile augmentation in the treatment of spider phobia: a case report. *Behaviour research and therapy*, *35*(2), 153-158. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(96\)00085-X](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(96)00085-X)
- Carnahan, H., Vandervoort, A. A., & Swanson, L. R. (1998). The influence of aging and target motion on the control of prehension. *Experimental aging research*, *24*(3), 289-306.
<https://doi.org/10.1080/036107398244265>
- Carr, J., & Shepherd, R. (2010). Reaching and manipulation. *Neurological Rehabilitation* (Second, pp. 123-155). Churchill Livingstone.
- Caspers, S., Zilles, K., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *NeuroImage*, *50*(3), 1148-1167.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.112>
- Castiello, U., Bennett, K. M., Bonfiglioli, C., & Peppard, R. F. (2000). The reach-to-grasp movement in Parkinson's disease before and after dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, *38*(1), 46-59. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00049-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00049-4)
- Castiello, U., Ansuini, C., Bulgheroni, M., Scaravilli, T., & Nicoletti, R. (2009). Visuomotor priming effects in Parkinson's disease patients depend on the match between the observed and the executed action. *Neuropsychologia*, *47*(3), 835-842.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.12.016>
- Celnik, P., Stefan, K., Hummel, F., Duque, J., Classen, J., & Cohen, L. G. (2006). Encoding a motor memory in the older adult by action observation. *NeuroImage*, *29*, 677-684.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.039>

REFERENCIAS

- Celnik, P., Webster, B., Glasser, D. M., & Cohen, L. G. (2008). Effects of action observation on physical training after stroke. *Stroke*, 1814-1821.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.508184>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson ' s disease : diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5(3):235-45.
<https://doi.org/10.4314/njm.v19i2.56496>
- Chen, R., Yaseen, Z., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Annals of Neurology*, 44(3), 317-325.
<https://doi.org/10.1002/ana.410440306>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2005). Neural Correlates of Reaching Decisions in Dorsal Premotor Cortex: Specification of Multiple Direction Choices and Final Selection of Action. *Neuron*, 45(5), 801-814. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.01.027>
- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2010). Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annual review of neuroscience*, 33, 269-298.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.051508.135409>
- Classen, J., Liepert, J., Wise, S. P., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1998). Rapid Plasticity of Human Cortical Movement Representation Induced by Practice. *Journal of Neurophysiology*, 79(2), 1117-1123. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.2.1117>
- Colagiuri, B., Schenk, L. A., Kessler, M. D., Dorsey, S. G., & Colloca, L. (2015). The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience*, 307, 171-190.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.017>
- Connolly, B. S., & Lang, A. E. (2014). Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*, 311(16), 1670-1683. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>
- Conrad, B., Benecke, R., & Goehmann, M. (1983). Premovement silent period in fast movement initiation. *Experimental brain research*, 51(2), 310-313.
<https://doi.org/10.1007/BF00237208>
- Corbetta, D., Imeri, F., & Gatti, R. (2015). Rehabilitation that incorporates virtual reality is more effective than standard rehabilitation for improving walking speed, balance and mobility after stroke: a systematic review. *Journal of physiotherapy*, 61(3), 117-124.
<https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.05.017>
- Corcus, D. M., Robichaud, J. A., David, F. J., Leurgans, S. E., Vaillancourt, D. E., Poon, C., Rafferty, M.R., Kohrt, W.M., Comella, C. L. (2013). A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(9), 1230-1240. <https://doi.org/10.1002/mds.25380>
- Cornwell, B. R., Heller, R., Biggs, A., Pine, D. S., & Grillon, C. (2011). Becoming the center of attention in social anxiety disorder: startle reactivity to a virtual audience during speech anticipation. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(7), 942-948.
<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05731blu>
- Craigero, L., Bello, A., Fadiga, L., & Rizzolatti, G. (2002). Hand action preparation influences the responses to hand pictures. *Neuropsychologia*, 40(5), 492-502. [10.1016/S0028-3932\(01\)00134-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00134-8)
- Cram, J., & Kasman, G. (1998). Electrodes and site selection strategies. In *Introduction to Surface Electromyography* (pp. 81-90). Maryland: Aspen Publication.
- d'Avella, A., & Lacquaniti, F. (2013). Control of reaching movements by muscle synergy combinations. *Frontiers in computational neuroscience*, 7, 42.
<https://doi.org/10.3389/fncom.2013.00042>

- d'Avella, A., Portone, A., Fernandez, L., & Lacquaniti, F. (2006). Control of fast-reaching movements by muscle synergy combinations. *The Journal of neuroscience*, *26*(30), 7791-7810. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0830-06.2006>
- da Costa, R. T., Sardinha, A., & Nardi, A. E. (2008). Virtual reality exposure in the treatment of fear of flying. *Aviation, space, and environmental medicine*, *79*(9), 899-903. <https://doi.org/10.3357/ASEM.2277.2008>
- de Amorim, J. S. C., Leite, R. C., Brizola, R., & Yonamine, C. Y. (2018). Virtual reality therapy for rehabilitation of balance in the elderly: a systematic review and META-analysis. *Advances in rheumatology*, *58*(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0013-0>
- de la Fuente-Fernández, R., Schulzer, M., & Stoessl, A. J. (2004). Placebo mechanisms and reward circuitry: clues from Parkinson's disease. *Biological psychiatry*, *56*(2), 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.019>
- De Mauro, A., Carrasco, E., Oyarzun, D., Ardanza, A., Frizera Neto, A., Torricelli, D., Pons, J.L., Gil, A., Florez, J. (2011). Virtual reality system in conjunction with neurorobotics and neuroprosthetics for rehabilitation of motor disorders. *Studies in Health Technology and Informatics*, <https://doi.org/10.3233/978-1-60750-706-2-163>
- Dean, C. M., & Shepherd, R. B. (1997). Task-related training improves performance of seated reaching tasks after stroke. A randomized controlled trial. *Stroke*, *28*(4), 722-728. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.4.722>
- Dean, C., Shepherd, R., & Adams, R. (1999). Sitting balance I : trunk – arm coordination and the contribution of the lower limbs during self-paced reaching in sitting, *Gait posture*, *10*, 135-146. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(99\)00026-0](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(99)00026-0)
- Deary, I., & Der, G. (2005). Reaction time, age, and cognitive ability: Longitudinal findings from age 16 to 63 years in representative population samples. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *12*(2). <https://doi.org/10.1080/138255805990969235>
- DeLong, M., & Wichmann, T. (2009). Update on models of basal ganglia function and dysfunction. *Parkinsonism & related disorders*, *15 Suppl 3*, S237-40. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70822-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70822-3)
- Deuschl, G., Raethjen, J., Baron, R., Lindemann, M., Wilms, H., & Krack, P. (2000). The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *Journal of neurology*, *247 Suppl*, V33-48. <https://doi.org/10.1007/PL00007781>
- Devanne, H., Lavoie, B. A., & Capaday, C. (1997). Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Experimental brain research*, *114*(2), 329-338. <https://doi.org/10.1007/PL00005641>
- Di Maio, R., Hoffman, E. K., Rocha, E. M., Keeney, M. T., Sanders, L. H., De Miranda, B. R., Zharikov, A., Van Laar, A., Stepan, A.F., Lanz, T.A., Kofler, J.K., Burton, E.A., Alessi, D.R., Hastings, T.G., Greenamyre, J. T. (2018). LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease. *Science translational medicine*, *10*(451), eaar5429. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar5429>
- di Michele, F., Luchetti, S., Bernardi, G., Romeo, E., & Longone, P. (2013). Neurosteroid and neurotransmitter alterations in Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *34*(2), 132-142. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.03.001>
- di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (1992b). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Experimental brain research*, *91*(1), 176-180. <https://doi.org/10.1007/BF00230027>
- Diemer, J., Alpers, G. W., Peperkorn, H. M., Shiban, Y., & Mühlberger, A. (2015). The impact of

REFERENCIAS

- perception and presence on emotional reactions: a review of research in virtual reality. *Frontiers in psychology*, 6, 26. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00026>
- Dockx, K., Bekkers, E. M., Van den Bergh, V., Ginis, P., Rochester, L., Hausdorff, J. M., Mirelman, A., Nieuwboer, A. (2016). Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD010760. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010760.pub2>
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta psychologica*, 30, 412-431. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(69\)90065-1](https://doi.org/10.1016/0001-6918(69)90065-1)
- Dostrovsky, J. O., Hutchison, W. D., & Lozano, A. M. (2002). The Globus Pallidus, Deep Brain Stimulation, and Parkinson's Disease. *The Neuroscientist*, 8(3), 284-290. <https://doi.org/10.1177/1073858402008003014>
- Dovern, A., Fink, G., & Weiss, P. (2012). Diagnosis and treatment of upper limb apraxia. *Journal of Neurology*, 1269-1283. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6336-y>
- Doyon, J. (2008). Motor sequence learning and movement disorders. *Current Opinion in Neurology*, 24(4), 478-483. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328304b6a3>
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current opinion in neurobiology*, 15(2), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>
- Duker, A. P., & Espay, A. J. (2013). Surgical treatment of Parkinson disease: past, present, and future. *Neurologic clinics*, 31(3), 799-808. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.03.007>
- Dvorkin, A. Y., Kenyon, R. V., & Keshner, E. A. (2007). Reaching within a dynamic virtual environment. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 4, 23. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-4-23>
- Dykiert, D., Der, G., Starr, J. M., Deary, I. J., (2012). Age Differences in Intra-Individual Variability in Simple and Choice Reaction Time: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 7(10), e45759. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045759>
- Edwards, M. J., Talelli, P., & Rothwell, J. C. (2008). Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *The Lancet. Neurology*, 7(9), 827-840. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70190-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70190-X)
- Eisen, A., Siejka, S., Schulzer, M., & Calne, D. (1991). Age-dependent decline in motor evoked potential (MEP) amplitude: with a comment on changes in Parkinson's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 81(3), 209-215. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90074-8](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90074-8)
- Ekker, M. S., Janssen, S., Nonnekes, J., Bloem, B. R., & de Vries, N. M. (2015). Neurorehabilitation for Parkinson's disease: Future perspectives for behavioural adaptation. *Parkinsonism & related disorders*, 22 Suppl 1, S73-7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.031>
- Ellaway, P. H., Davey, N. J., Maskill, D. W., & Dick, J. P. R. (1995). The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 97(3), 169-178. [https://doi.org/10.1016/0924-980X\(94\)00336-6](https://doi.org/10.1016/0924-980X(94)00336-6)
- Emmelkamp, P. M. G., Krijn, M., Hulsbosch, A. M., de Vries, S., Schuemie, M. J., & van der Mast, C. A. P. G. (2002). Virtual reality treatment versus exposure in vivo: a comparative evaluation in acrophobia. *Behaviour research and therapy*, 40(5), 509-516. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(01\)00023-7](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(01)00023-7)
- Engert, F., & Bonhoeffer, T. (1999). Dendritic spine changes associated with hippocampal long-

- term synaptic plasticity. *Nature*, 399(6731), 66-70. <https://doi.org/10.1038/19978>
- Enticott, P. G., Kennedy, H. A., Bradshaw, J. L., Rinehart, N. J., & Fitzgerald, P. B. (2010). Understanding mirror neurons: Evidence for enhanced corticospinal excitability during the observation of transitive but not intransitive hand gestures. *Neuropsychologia*, 48(9), 2675-2680. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.014>
- Ertelt, D., Small, S., Solodkin, A., Dettmers, C., Mcnamara, A., Binkofski, F., & Buccino, G. (2007). Action observation has a positive impact on rehabilitation of motor deficits after stroke. *NeuroImage*, 36, 164-173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.043>
- Espay, A. J., Norris, M. M., Eliassen, J. C., Dwivedi, A., Smith, M. S., Banks, C., Allendorfer, J.B., Lang, A.E., Fleck, D.E., Linke, M.J., Szafarski, J. P. (2015). Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: A randomized double-blind study. *Neurology*, 84(8), 794-802. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001282>
- Espay, Alberto J, Giuffrida, J. P., Chen, R., Payne, M., Mazzella, F., Dunn, E., Vaughan, J.E., Duker, A.P., Sahay, A., Kim, S.J., Revilla, F.J., Heldman, D. A. (2011). Differential response of speed, amplitude, and rhythm to dopaminergic medications in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 26(14), 2504-2508. <https://doi.org/10.1002/mds.23893>
- Evarts, E. V., Teräväinen, H., & Calne, D. B. (1981). Reaction time in Parkinson's disease. *Brain*, 104(Pt 1), 167-186. <https://doi.org/10.1136/jnnp.50.9.1178>
- Fabbri-Destro, M., & Rizzolatti, G. (2008). Mirror Neurons and Mirror Systems in Monkeys and Humans. *Physiology*, (38), 171-179. <https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2008>
- Fadiga, L., Craighero, L., & Olivier, E. (2005). Human motor cortex excitability during the perception of others' action. *Current opinion in neurobiology*, 15(2), 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.013>
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., & Rizz. (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.73.6.2608>
- Fahn, S., & Elton, R. (1987). UPDRS Development Committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. En S. Fahn, C. Marsden, D. Calne, & M. Goldstein (Eds.), *Recent Developments in Parkinson's Disease* (2.^a ed., pp. 293-304). New York: Macmillan Healthcare Information.
- Fasse, E. D., Hogan, N., Kay, B. A., & Mussa-Ivaldi, F. A. (2000). Haptic interaction with virtual objects. Spatial perception and motor control. *Biological cybernetics*, 82(1), 69-83. <https://doi.org/10.1007/PL00007962>
- Fattori, P., Breveglieri, R., Marzocchi, N., Filippini, D., Bosco, A., & Galletti, C. (2009). Hand Orientation during Reach-to-Grasp Movements Modulates Neuronal Activity in the Medial Posterior Parietal Area V6A. *Journal of Neuroscience*, 29(6), 1928-1936. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4998-08.2009>
- Favilla, M. (2006). Reaching movements in children: accuracy and reaction time development. *Experimental brain research*, 169(1), 122-125. <https://doi.org/10.1007/s00221-005-0291-8>
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., & Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 453, 525-546. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019243>
- Ferrazzoli, D., Ortelli, P., Zivi, I., Cian, V., Urso, E., Ghilardi, M. F., Maestri, R., Frazzitta, G. (2018). Efficacy of intensive multidisciplinary rehabilitation in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(8), 828-835. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316437>
- Filimon, F., Nelson, J. D., Hagler, D. J., & Sereno, M. I. (2007). Human cortical representations for

REFERENCIAS

- reaching: mirror neurons for execution, observation, and imagery. *NeuroImage*, 37(4), 1315-1328. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.06.008>
- Fitzgibbon, B. M., Fitzgerald, P. B., & Enticott, P. G. (2014). An examination of the influence of visuomotor associations on interpersonal motor resonance. *Neuropsychologia*, 56, 439-446. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROPSYCHOLOGIA.2014.02.018>
- Foffani, G., & Obeso, J. A. (2018). A Cortical Pathogenic Theory of Parkinson's Disease. *Neuron*, 99(6), 1116-1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.028>
- Fogassi, L., Ferrari, P. F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., & Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science*, 308(5722), 662-667. <https://doi.org/10.1126/science.1106138>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fozard, J. L., Vercryssen, M., Reynolds, S. L., Hancock, P. A., & Quilter, R. E. (1994). Age differences and changes in reaction time: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Journal of gerontology*, 49(4), P179-89. <https://doi.org/10.1093/geronj/49.4.P179>
- Franceschini, M., Ceravolo, M. G., Agosti, M., Cavallini, P., Bonassi, S., Dall'Armi, V., Massucci, M., Schifini, F., Sale, P. (2012). Clinical relevance of action observation in upper-limb stroke rehabilitation: a possible role in recovery of functional dexterity. A randomized clinical trial. *Neurorehabilitation and neural repair*, 26(5), 456-462. <https://doi.org/10.1177/1545968311427406>
- Frank, J. S. (1986). Spinal motor preparation in humans. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 63(4), 361-370. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90021-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90021-0)
- French, B., Leathley, M., Sutton, C., McAdam, J., Thomas, L., Forster, A., Langhorne, P., Price, C., Walker, A., Watkins, C. (2008). A systematic review of repetitive functional task practice with modelling of resource use, costs and effectiveness. *Health technology assessment*, 12(30), iii, ix-x, 1-117. <https://doi.org/10.3310/hta12300>
- French, B., Thomas, L. H., Coupe, J., McMahon, N. E., Connell, L., Harrison, J., Sutton, C. J., Tishkovskaya, S., Watkins, C. L. (2016). Repetitive task training for improving functional ability after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 14;11:CD006073. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006073.pub3>
- Fu, J., Zeng, M., Shen, F., Cui, Y., Zhu, M., Gu, X., Sun, Y. (2017). Effects of **action** observation therapy on upper extremity function, daily activities and motion evoked potential in cerebral infarction patients. *Medicine*, 96(42):e8080. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008080>
- Fulk, G. D. (2005). Locomotor training and virtual reality-based balance training for an individual with multiple sclerosis: a case report. *Journal of neurologic physical therapy*, 29(1), 34-42. <https://doi.org/10.1097/01.NPT.0000282260.59078.e4>
- Fung, J., Malouin, F., McFadyen, B. J., Comeau, F., Lamontagne, A., Chapdelaine, S., Beaudoin, C., Laurendeau, D., Hughey, L., Richards, C. L. (2004). Locomotor rehabilitation in a complex virtual environment. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 7, 4859-4861. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2004.1404344>
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (2009). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 1685-1689. <https://doi.org/10.1093/brain/awp167>
- Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in cognitive sciences*, 8(9), 396-403. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.002>

- Galletti, C., Kutz, D. F., Gamberini, M., Breveglieri, R., & Fattori, P. (2003). Role of the medial parieto-occipital cortex in the control of reaching and grasping movements. *Experimental brain research*, *153*(2), 158-170. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1589-z>
- Gamberini, M., Galletti, C., Bosco, A., Breveglieri, R., & Fattori, P. (2011). Is the Medial Posterior Parietal Area V6A a Single Functional Area? *Journal of Neuroscience*, *31*(13), 5145-5157. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5489-10.2011>
- Ganguly, U., Chakrabarti, S. S., Kaur, U., Mukherjee, A., & Chakrabarti, S. (2018). Alpha-synuclein, Proteotoxicity and Parkinson's Disease: Search for Neuroprotective Therapy. *Current Neuropharmacology*, *16*(7), 1086-1097. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666171129100944>
- Garrison, K. A., Aziz-Zadeh, L., Wong, S. W., Liew, S.-L., & Winstein, C. J. (2013). Modulating the motor system by action observation after stroke. *Stroke*, *44*(8), 2247-2253. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001105>
- Gazzola, V., Rizzolatti, G., Wicker, B., & Keysers, C. (2007). The anthropomorphic brain: the mirror neuron system responds to human and robotic actions. *NeuroImage*, *35*(4), 1674-1684. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.003>
- Gentilucci, M., & Negrotti, A. (1999). The control of an action in Parkinson's disease. *Experimental brain research*, *129*(2), 269-277. <https://doi.org/10.1007/s002210050897>
- Ghilardi, M. F., Alberoni, M., Rossi, M., Franceschi, M., Mariani, C., & Fazio, F. (2000). Visual feedback has differential effects on reaching movements in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Brain research*, *876*(1-2), 112-123. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02635-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02635-4)
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). A comparison of clinical and pathological features of young- and old-onset Parkinson's disease. *Neurology*, *38*(9), 1402-1406. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.9.1402>
- Goetz, C. G. (2011). The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *1*(1), a008862-a008862. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862>
- Goetz, C. G., Tilley, B.C., Shaftman, S.R., Stebbins, G.T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M.B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A.E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P.A., Nyenhuis, D., Olanow, C.W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J.A., van Hilten, J.J., LaPelle, N., (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement disorders*, *22*(1), 41-47. <https://doi.org/10.1002/mds.21198>
- Goetz, C. G., Leurgans, S., Raman, R., & Parkinson Study Group. (2002). Placebo-associated improvements in motor function: comparison of subjective and objective sections of the UPDRS in early Parkinson's disease. *Movement disorders*, *17*(2), 283-288. <https://doi.org/10.1002/mds.10024>
- Gorrindo, T., & Groves, J. E. (2009). Computer simulation and virtual reality in the diagnosis and treatment of psychiatric disorders. *Academic psychiatry*, *33*(5), 413-417. <https://doi.org/10.1176/appi.ap.33.5.413>
- Gottsdanker, R., & Shragg, G. P. (1985). Verification of Donders' subtraction method. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, *11*(6), 765-776. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.11.6.765>
- Grant, B., Helser, A., & Taylor, R. M. (1998). Adding force display to a stereoscopic head-tracked projection display. En *Proceedings. IEEE 1998 Virtual Reality Annual International*

REFERENCIAS

- Symposium (Cat. No.98CB36180)* (pp. 81-88). IEEE Comput. Soc.
<https://doi.org/10.1109/VRAIS.1998.658427>
- Graybiel, A. M., Hirsch, E. C., & Agid, Y. (1990). The nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Advances in neurology*, *53*, 17-29.
- Greenwald, A. G. (1970). Sensory feedback mechanisms in performance control: with special reference to the ideomotor mechanism. *Psychological review*, *77*(2), 73-99.
<https://doi.org/10.1037/h0028689>
- Grèzes, J., Armony, J. ., Rowe, J., & Passingham, R. (2003). Activations related to mirror and canonical neurones in the human brain: an fMRI study. *NeuroImage*, *18*(4), 928-937.
[https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00042-9](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00042-9)
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., Kaelin-Lang ,A., Mima, T., Rossi, S., Thickbroom, G.W., Rossini, P.M., Ziemann, U., Valls-Solé, J., Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical neurophysiology*, *123*(5), 858-882.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>
- Halder, P., Sterr, A., Brem, S., Bucher, K., Kollias, S., & Brandeis, D. (2005). Electrophysiological evidence for cortical plasticity with movement repetition. *European Journal of Neuroscience*, *21*(8), 2271-2277. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04045.x>
- Hallett. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation : A Primer. *Neuron*, (Figure 3), 187-199.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Hallett, M. (1990). Clinical neurophysiology of akinesia. *Revue neurologique*, *146*(10), 585-590.
- Hallett, M, Cohen, L. G., & Bierner, S. M. (1991). Studies of sensory and motor cortex physiology: with observations on akinesia in Parkinson's disease. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, *43*, 76-85.
- Hallett, M, & Khoshbin, S. (1980). A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*, *103*(2), 301-314. <https://doi.org/10.1093/brain/103.2.301>
- Hallett, Mark, Di Iorio, R., Rossini, P. M., Park, J. E., Chen, R., Celnik, P., Strafella, A.P., Matsumoto, H., Ugawa, Y. (2017). Contribution of transcranial magnetic stimulation to assessment of brain connectivity and networks. *Clinical Neurophysiology*, *128*(11), 2125-2139. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.007>
- Hammerbeck, U., Yousif, N., Greenwood, R., Rothwell, J. C., & Diedrichsen, J. (2014). Movement speed is biased by prior experience. *Journal of Neurophysiology*, *111*(1), 128-134.
<https://doi.org/10.1152/jn.00522.2013>
- Harmsen, W. J., Bussmann, J. B. J., Selles, R. W., Hurkmans, H. L. P., & Ribbers, G. M. (2015). A Mirror Therapy-Based Action Observation Protocol to Improve Motor Learning After Stroke. *Neurorehabilitation and neural repair*, *29*(6), 509-516.
<https://doi.org/10.1177/1545968314558598>
- Harrington, D. L., & Haaland, K. Y. (1991). Sequencing in Parkinson's disease. Abnormalities in programming and controlling movement. *Brain*, *114* (Pt 1), 99-115.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.brain.a101870>
- Harris, C. M., & Wolpert, D. M. (1998). Signal-dependent noise determines motor planning. *Nature*, *394*(6695), 780-784. <https://doi.org/10.1038/29528>
- Hartmann, A. (2004). Postmortem studies in Parkinson's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, *6*(3), 281-293. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2672-2>
- Hauser, R. A., Lew, M. F., Hurtig, H. I., Ondo, W. G., Wojcieszek, J., & Fitzner-Attas, C. J. (2009). Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's

- disease. *Movement disorders*, 24(4), 564-573. <https://doi.org/10.1002/mds.22402>
- Helmich, R. C., Hallett, M., Deuschl, G., Toni, I., & Bloem, B. R. (2012). Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain*, 135(Pt 11), 3206-3226. <https://doi.org/10.1093/brain/aws023>
- Herrington, T., Cheng, J., & Eskandar, E. (2015). Mechanisms of deep brain stimulation. *Journal of Neurophysiology*, (617). <https://doi.org/10.1152/jn.00281.2015>
- Heyes, C. M., & Foster, C. L. (2002). Motor learning by observation: evidence from a serial reaction time task. *The Quarterly journal of experimental psychology. A, Human experimental psychology*, 55(2), 593-607. <https://doi.org/10.1080/02724980143000389>
- Hick, W. E. (1952): On the rate of gain of information, *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 4:1, 11-26. <http://doi.org/10.1080/17470215208416600>
- Hodaie, M., Neimat, J. S., & Lozano, A. M. (2007). The dopaminergic nigrostriatal system and Parkinson's disease: molecular events in development, disease, and cell death, and new therapeutic strategies. *Neurosurgery*, 60(1), 17-28; discussion 28-30. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249209.11967.CB>
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000405146.06300.91>
- Holcombe, A. O. (2009). Seeing slow and seeing fast: two limits on perception. *Trends in cognitive sciences*, 13(5), 216-221. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.02.005>
- Holden, M. K. (2005). Virtual Environments for Motor Rehabilitation: Review. *CyberPsychology & Behavior*, 8(3), 187-211. <https://doi.org/10.1089/cpb.2005.8.187>
- Holper, L., Muehleemann, T., Scholkmann, F., Eng, K., Kiper, D., & Wolf, M. (2010). Testing the potential of a virtual reality neurorehabilitation system during performance of observation , imagery and imitation of motor actions recorded by wireless functional near- infrared spectroscopy (fNIRS). *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 7(1), 57. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-7-57>
- Hoyer, E. H., & Bastian, A. J. (2013). The effects of task demands on bimanual skill acquisition. *Experimental brain research*, 226(2), 193-208. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3425-4>
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(3), 181-184. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.3.181>
- Iacoboni, M. (2005). Neural mechanisms of imitation. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 632-637. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.010>
- Iacoboni, M., Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., & Rizzolatti, G. (2012). Cortical Mechanisms of Human Imitation, *Scienze*, 2526(1999). <https://doi.org/10.1126/science.286.5449.2526>
- Irlbacher, K., Voss, M., Meyer, B.-U., & Rothwell, J. C. (2006). Influence of ipsilateral transcranial magnetic stimulation on the triphasic EMG pattern accompanying fast ballistic movements in humans. *The Journal of physiology*, 574(Pt 3), 917-928. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.108563>
- Jackson, P. L., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2006). Neural circuits involved in imitation and perspective-taking. *NeuroImage*, 31(1), 429-439. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.026>
- Jacobson, L. (1993). Welcome to he virtual word. En R. Swadley (Ed.), *On the cutting edge of technology* (pp. 69-79).

REFERENCIAS

- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease : clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, (1957), 368-376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>
- Jeannerod, M. (1999). Visuomotor channels: Their integration in goal-directed prehension, *18*, 201-218. [https://doi.org/10.1016/S0167-9457\(99\)00008-1](https://doi.org/10.1016/S0167-9457(99)00008-1)
- Jeannerod, M. (1990a). Models for the programming of goal-directed movements. En *The neural and behavioural organization of goal-directed movements* (pp. 1-40). Oxford Science Publications.
- Jeannerod, M. (1990b). The neural and behavioural organization of goal-directed movements. Oxford Science Publications.
- Jenner, P., & Olanow, C. W. (2006). The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology*, *66*(10 Suppl 4), S24-36. https://doi.org/10.1212/WNL.66.10_suppl_4.S24
- Johnston, M. V. (2009). Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Developmental disabilities research reviews*, *15*(2), 94-101. <https://doi.org/10.1002/ddrr.64>
- Jonas, M., Siebner, H. R., Biermann-Ruben, K., Kessler, K., Bäumer, T., Büchel, C., Schnitzler, A., Münchau, A. (2007). Do simple intransitive finger movements consistently activate frontoparietal mirror neuron areas in humans? *NeuroImage*, *36 Suppl 2*, T44-53. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.028>
- Takei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (2003). Sensorimotor transformations in cortical motor areas. *Neuroscience research*, *46*(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(03\)00031-2](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(03)00031-2)
- Kalaska, J. F., Scott, S. H., Cisek, P., & Sergio, L. E. (1997). Cortical control of reaching movements. *Current Opinion in Neurobiology*, *7*(6), 849-859. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80146-8](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80146-8)
- Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U., & Topka, H. (2001). Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clinical neurophysiology*, *112*(2), 250-258. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00513-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00513-7)
- Kantak, S. S., Jones-Lush, L. M., Narayanan, P., Judkins, T. N., & Wittenberg, G. F. (2013). Rapid plasticity of motor corticospinal system with robotic reach training. *Neuroscience*, *247*, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.05.001>
- Karl, J. M., & Whishaw, I. Q. (2013). Different evolutionary origins for the reach and the grasp: an explanation for dual visuomotor channels in primate parietofrontal cortex. *Frontiers in Neurology*, *4*, 208. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00208>
- Karniel, A., & Inbar, G. F. (1997). A model for learning human reaching movements. *Biol. Cybern*, *77*, 173-183.
- Kelly, V. E., & Bastian, A. J. (2005). Antiparkinson medications improve agonist activation but not antagonist inhibition during sequential reaching movements. *Movement disorders*, *20*(6), 694-704. <https://doi.org/10.1002/mds.20386>
- Kelly, V. E., Hynsstrom, A. S., Rundle, M. M., & Bastian, A. J. (2002). Interaction of levodopa and cues on voluntary reaching in Parkinson's disease. *Movement disorders*, *17*(1), 38-44. <https://doi.org/10.1002/mds.10000.abs>
- Kéri, S., Nagy, H., Levy-Gigi, E., & Kelemen, O. (2013). How attentional boost interacts with reward: the effect of dopaminergic medications in Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience*, *38*(11), 3650-3658. <https://doi.org/10.1111/ejn.12350>
- Keysers, C., & Gazzola, V. (2010). Social Neuroscience : Mirror Neurons Recorded in Humans. *Current Biology*, *20*(8), R353-R354. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.03.013>

- Kidgell, D. J., Stokes, M. A., & Pearce, A. J. (2011). Strength training of one limb increases corticomotor excitability projecting to the contralateral homologous limb. *Motor control*, *15*(2), 247-266. <https://doi.org/10.1123/mcj.15.2.247>
- Kim, D. R., Pesiridou, A., & O'Reardon, J. P. (2009). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders. *Current psychiatry reports*, *11*(6), 447-452. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0068-z>
- Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S. (2015). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental neurobiology*, *24*(4), 325-340. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325>
- Kim, N. G., Yoo, C. K., & Im, J. J. (1999). A new rehabilitation training system for postural balance control using virtual reality technology. *IEEE transactions on rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, *7*(4), 482-485. <https://doi.org/10.1109/86.808952>
- Kim, S.-S., Kim, T.-H., & Lee, B.-H. (2014). Effects of action observational training on cerebral hemodynamic changes of stroke survivors: a fTCD study. *Journal of physical therapy science*, *26*(3), 331-334. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.331>
- Klein, C., & Westenberger, A. (2012). Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *2*(1), a008888. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008888>
- Klingelhoefer, L., & Reichmann, H. (2015). Pathogenesis of Parkinson disease—the gut-brain axis and environmental factors. *Nature reviews. Neurology*, *11*(11), 625-636. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.197>
- Knaut, L. A., Subramanian, S. K., McFadyen, B. J., Bourbonnais, D., & Levin, M. F. (2009). Kinematics of pointing movements made in a virtual versus a physical 3-dimensional environment in healthy and stroke subjects. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, *90*(5), 793-802. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.10.030>
- Koeneke, S., Lutz, K., Herwig, U., Ziemann, U., & Jäncke, L. (2006). Extensive training of elementary finger tapping movements changes the pattern of motor cortex excitability. *Experimental brain research*, *174*(2), 199-209. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0440-8>
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1998). Brain plasticity and behavior. *Annual Review of Psychology*, *49*, 43-64. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.49.1.43>
- Kopell, B. H., Rezai, A. R., Chang, J. W., & Vitek, J. L. (2006). Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *21*(S14), S238-S246. <https://doi.org/10.1002/mds.20958>
- Kramer, T. L., Pyne, J. M., Kimbrell, T. A., Savary, P. E., Smith, J. L., & Jegley, S. M. (2010). Clinician perceptions of virtual reality to assess and treat returning veterans. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, *61*(11), 1153-1156. <https://doi.org/10.1176/ps.2010.61.11.1153>
- Kraskov, A., Dancause, N., Quallo, M. M., Shepherd, S., & Lemon, R. N. (2009). Corticospinal Neurons in Macaque Ventral Premotor Cortex with Mirror Properties: A Potential Mechanism for Action Suppression? *Neuron*, *64*(6), 922-930. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.010>
- Krayenbuhl, H., & Yasargil, M. G. (1960). Bilateral thalamotomy in parkinsonism. *The Journal of nervous and mental disease*, *130*, 538-541. <https://doi.org/10.1097/00005053-196006000-00013>
- Kuhlen, T., Kraiss, K.-F., & Steffan, R. (2000). How VR-Based Reach-to-Grasp Experiments Can Help to Understand Movement Organization within the Human Brain. *Presence*, *9*(4), 350-

REFERENCIAS

359. <https://doi.org/10.1162/105474600566853>
- Kutukcu, Y., Marks, W. J., Goodin, D. S., & Aminoff, M. J. (1999). Simple and choice reaction time in Parkinson's disease. *Brain research*, *815*(2), 367-372. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1959.02340150105013>
- Lage, G. M., Ugrinowitsch, H., Apolinário-Souza, T., Vieira, M. M., Albuquerque, M. R., & Benda, R. N. (2015). Repetition and variation in motor practice: A review of neural correlates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *57*, 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.012>
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *2*(12), a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lau, L. M. L. De, & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, *5*(June), 525-535. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
- Laver, K. E., George, S., Thomas, S., Deutsch, J. E., & Crotty, M. (2015). Virtual reality for stroke rehabilitation. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2*, CD008349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub3>
- Laver, K. E., Lange, B., George, S., Deutsch, J. E., Saposnik, G., & Crotty, M. (2017). Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*, CD008349. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4>
- Leblois, A., Meissner, W., Bezdard, E., Bioulac, B., Gross, C. E., & Boraud, T. (2006). Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. *European Journal of Neuroscience*, *24*(4), 1201-1208. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04984.x>
- Lee, A., & Gilbert, R. M. (2016). Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurologic Clinics*, *34*(4), 955-965. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012>
- Lee, N.-Y., Lee, D.-K., & Song, H.-S. (2015). Effect of virtual reality dance exercise on the balance, activities of daily living, and depressive disorder status of Parkinson's disease patients. *Journal of Physical Therapy Science*, *27*(1), 145-147. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.145>
- Lee, R. G. (1989). Pathophysiology of rigidity and akinesia in Parkinson's disease. *European neurology*, *29 Suppl 1*, 13-18. <https://doi.org/10.1159/000116448>
- Lee, S.-Y., Bae, S.-S., Han, J.-T., Byun, S.-D., & Chang, J.-S. (2012). The Effect of Motor Learning of Serial Reaction Time Task (SRTT) Through Action Observation on Mu Rhythm and Improvement of Behavior Abilities. *Journal of clinical medicine research*, *4*(2), 114-118. <https://doi.org/10.4021/jocmr727w>
- Lees, A. J., Hardy, J., & Revesz, T. (2009). Parkinson's disease. *Lancet*, *373*(9680), 2055-2066. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X)
- Lefaucheur, J.-P. (2005). Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *116*(2), 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.017>
- Lewitt, P. A. (2015). Parkinsonism and Related Disorders New levodopa therapeutic strategies. *Parkinsonism and Related Disorders*, 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.021>
- Li, J.-Y., Espay, A. J., Gunraj, C. A., Pal, P. K., Cunic, D. I., Lang, A. E., & Chen, R. (2007). Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Movement disorders*, *22*(6), 813-821. <https://doi.org/10.1002/mds.21386>
- Ljubisavljevic, M. (2006). Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. *Experimental Brain Research*, *173*(2), 215-222.

- <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0538-z>
- Loporto, M., Holmes, P. S., Wright, D. J., & McAllister, C. J. (2013). Reflecting on mirror mechanisms: motor resonance effects during action observation only present with low-intensity transcranial magnetic stimulation. *PLoS one*, *8*(5), e64911. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064911>
- Luchies, C. W., Schiffman, J., Richards, L. G., Thompson, M. R., Bazuin, D., & DeYoung, A. J. (2002). Effects of age, step direction, and reaction condition on the ability to step quickly. *The journals of gerontology*, *57*(4), M246-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.4.M246>
- Ma, H.I., Hwang, W.J., Fang, J.J., Kuo, J.K., Wang, C.Y., Leong, I.F., & Wang, T.Y. (2011). Effects of virtual reality training on functional reaching movements in people with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot trial. *Clinical Rehabilitation*, *25*(10), 892-902. <https://doi.org/10.1177/0269215511406757>
- Ma, H.I., Hwang, W.J., Wang, C.-Y., Fang, J.J., Leong, I.F., & Wang, T.Y. (2012). Trunk–arm coordination in reaching for moving targets in people with Parkinson's disease: Comparison between virtual and physical reality. *Human Movement Science*, *31*(5), 1340-1352. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2011.11.004>
- Magrinelli, F., Picelli, A., Tocco, P., Federico, A., Roncari, L., Smania, N., Zanette, G., Tamburin, S. (2016). Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinson's disease*, *2016*, 9832839. <https://doi.org/10.1155/2016/9832839>
- Majsak, M. J., Kaminski, T., Gentile, A. M., & Flanagan, J. R. (1998). The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions. *Brain*, *121* (Pt 4, 755-766. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.755>
- Malek, N., Lawton, M. A., Grosset, K. A., Bajaj, N., Barker, R. A., Ben-Shlomo, Y., Burn, D.J., Foltynie, T., Hardy, J., Morris, H.R., Williams, N.M., Wood, N., Grosset, D.G.; PRoBaND clinical consortium. (2017). Utility of the new Movement Disorder Society clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease applied retrospectively in a large cohort study of recent onset cases. *Parkinsonism & Related Disorders*, *40*, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.04.006>
- Marras, C., & Lang, A. (2013). Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *84*(4), 409-415. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303455>
- Martínez-Fernández, R., Rodríguez-Rojas, R., del Álamo, M., Hernández-Fernández, F., Pineda-Pardo, J. A., Dileone, M., Alonso-Frech, F., Foffani, G., Obeso, J. A. (2018). Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *The Lancet Neurology*, *17*(1), 54-63. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30403-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30403-9)
- Matar, E., Shine, J. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. G. (2013). Using virtual reality to explore the role of conflict resolution and environmental salience in freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, *19*(11), 937-942. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.002>
- Mattar, A. A. G., & Gribble, P. L. (2005). Motor Learning by Observing. *Neuron*, *46*, 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.009>
- Mawase, F., Lopez, D., Celnik, P. A., & Haith, A. M. (2018). Movement Repetition Facilitates Response Preparation. *Cell Reports*, *24*(4), 801-808. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.097>
- Mawase, F., Uehara, S., Bastian, A. J., & Celnik, P. (2017). Motor Learning Enhances Use-Dependent Plasticity. *The Journal of Neuroscience*, *37*(10), 2673-2685.

REFERENCIAS

- <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3303-16.2017>
- Mazzoni, P., Shabbott, B., & Cortés, J. C. (2012). Motor control abnormalities in Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(6), a009282. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009282>
- Mehanna, R., & Lai, E. C. (2013). Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Translational Neurodegeneration*, 1-10. <https://doi.org/10.4103/1596-4078.182325>
- Mehrholz, J., Kugler, J., Storch, A., Pohl, M., Elsner, B., & Hirsch, K. (2015). Treadmill training for patients with Parkinson's disease. En J. Mehrholz (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD007830). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007830.pub3>
- Mellah, S., Rispal-Adel, L., & Riviere, G. (1990). Changes in excitability of motor units during preparation for movement. *Experimental brain research*, 82(1), 178-186. <https://doi.org/10.1007/BF00230849>
- Meltzoff, A. N., & Moore, M. K. (1977). Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*, 198(4312), 74-78. <https://doi.org/10.1126/science.198.4312.75>
- Ménoiret, M., Curie, A., des Portes, V., Nazir, T. A., & Paulignan, Y. (2013). Simultaneous action execution and observation optimise grasping actions. *Experimental Brain Research*, 227(3), 407-419. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3523-3>
- Merians, A. S., Fluet, G. G., Qiu, Q., Saleh, S., Lafond, I., Davidow, A., & Adamovich, S. V. (2011). Robotically facilitated virtual rehabilitation of arm transport integrated with finger movement in persons with hemiparesis. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 8(1), 27. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-8-27>
- Merton, P. A., & Morton, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227. <https://doi.org/10.1038/285227a0>
- Miller, J. O., & Low, K. (2001). Motor processes in simple, go/no-go, and choice reaction time tasks: a psychophysiological analysis. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 27(2), 266-289. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.27.2.266>
- Miocinovic, S., Somayajula, S., Chitnis, S., & Vitek, J. L. (2013). History, applications, and mechanisms of deep brain stimulation. *JAMA neurology*, 70(2), 163-171. <https://doi.org/10.1001/2013.jamaneurol.45>
- Mirabella, G. (2014). Should I stay or should I go? Conceptual underpinnings of goal-directed actions. *Frontiers in systems neuroscience*, 8, 206. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00206>
- Mirabella, G., Pani, P., & Ferraina, S. (2008). Context influences on the preparation and execution of reaching movements. *Cognitive neuropsychology*, 25(7-8), 996-1010. <https://doi.org/10.1080/02643290802003216>
- Mirelman, A., Bonato, P., & Deutsch, J. E. (2008). Effects of Training With a Robot-Virtual Reality System After Stroke. *Stroke*, 40(1):169-74 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.516328>
- Mirelman, A., Maidan, I., & Deutsch, J. E. (2013). Virtual reality and motor imagery: promising tools for assessment and therapy in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 28(11), 1597-1608. <https://doi.org/10.1002/mds.25670>
- Mizuguchi, N., & Kanosue, K. (2017). Changes in brain activity during action observation and motor imagery: Their relationship with motor learning. En *Progress in brain research* (Vol. 234, pp. 189-204). <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2017.08.008>
- Molina, K. I., Ricci, N. A., de Moraes, S. A., & Perracini, M. R. (2014). Virtual reality using games

- for improving physical functioning in older adults: a systematic review. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 11, 156. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-156>
- Möller, C., Arai, N., Lücke, J., & Ziemann, U. (2009). Hysteresis effects on the input-output curve of motor evoked potentials. *Clinical neurophysiology*, 120(5), 1003-1008. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.001>
- Molnar-Szakacs, I., Kaplan, J., Greenfield, P. M., & Iacoboni, M. (2006). Observing complex action sequences: The role of the fronto-parietal mirror neuron system. *NeuroImage*, 33(3), 923-935. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.07.035>
- Montgomery, E. B., Nuessen, J., & Gorman, D. S. (1991). Reaction time and movement velocity abnormalities in Parkinson's disease under different task conditions. *Neurology*, 41(9), 1476-1481. <https://doi.org/10.1212/WNL.41.9.1476>
- Morin, R. E., Derosa, D. V., & Stultz, V. (1967). Recognition memory and reaction time. *Acta Psychologica*, 27, 298-305. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(67\)90072-8](https://doi.org/10.1016/0001-6918(67)90072-8)
- Mukamel, R., Ekstrom, A., Kaplan, J., Iacoboni, M., Fried, I. (2011). Single neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Current Biology*, 20(8), 750-756. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.02.045>
- Myall, D. J., MacAskill, M. R., Anderson, T. J., & Jones, R. D. (2008). Submovements in visually-guided and memory-guided reaching tasks: changes in Parkinson's disease. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2008*, 1761-1764. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2008.4649518>
- Naish, K. R., Houston-Price, C., Bremner, A. J., & Holmes, N. P. (2014). Effects of action observation on corticospinal excitability: Muscle specificity, direction, and timing of the mirror response. *Neuropsychologia*, 64C, 331-348. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.034>
- Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal «hyperdirect» pathway. *Neuroscience research*, 43(2), 111-117. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(02\)00027-5](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(02)00027-5)
- Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., Wegen, E. Van, Willems, A. M., Hetherington, V., Baker, K., Lim, I. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 134-140. <https://doi.org/10.1136/jnnp.200X.097923>
- Nonnekes, J., Snijders, A. H., Nutt, J. G., Deuschl, G., Giladi, N., & Bloem, B. R. (2015). Freezing of gait: a practical approach to management. *The Lancet. Neurology*, 14(7), 768-778. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00041-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00041-1)
- North, M. M., North, S. M., & Coble, J. R. (1998). Virtual reality therapy: an effective treatment for phobias. *Studies in health technology and informatics*, 58, 112-119. <https://doi.org/10.3233/978-1-60750-902-8-112>
- Nudo, R. J., Wise, B. M., SiFuentes, F., & Milliken, G. W. (1996). Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 272(5269), 1791-1794. <https://doi.org/10.1126/science.272.5269.1791>
- Nudo, R. J. (2013). Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 887. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00887>
- Obeso, J., Rodríguez-Oroz, M., Benitez-Temino, B., Blesa, F., Guridi, J., Marin, C., & Rodríguez, M. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement disorders*, 23 Suppl 3, S548-59.

REFERENCIAS

<https://doi.org/10.1002/mds.22062>

- Oken, B. S. (2008). Placebo effects: clinical aspects and neurobiology. *Brain*, *131*(Pt 11), 2812-2823. <https://doi.org/10.1093/brain/awn116>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Orth, M., & Rothwell, J. C. (2004). The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clinical neurophysiology*, *115*(5), 1076-1082. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.025>
- Palacios-Navarro, G., Albiol-pérez, S., & García-magariño, I. (2015). A Kinect-Based Virtual Reality System for Parkinson Disease Rehabilitation, *Journal of medical systems*, 1133-1139. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-16486-1>
- Pardo-Vazquez, J. L., & Acuña, C. (2018). Using experience to improve: how errors shape behavior and brain activity in monkeys. *PeerJ*, *6*, e5395. <https://doi.org/10.7717/peerj.5395>
- Park, E. C., & Hwagbo, G. (2015). The effects of action observation gait training on the static balance and walking ability of stroke patients. *Journal of Physical Therapy*. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.341>
- Park, H., Kim, J., & Lee, M. (2014). Clinical feasibility of action observation training for walking function of patients with post- stroke hemiparesis : a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1177/0269215514523145>
- Pascual-Leone, A., Tormos-Muñoz, J.M. (2008). Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas, *Neurología*, *46*(Supl 1), 3-10. <https://doi.org/10.33588/rn.46S01.2008081>
- Pascual-Leone, A., Nquyet, D., Cohen, L. G., Brasil-Neto, J., Cammarota, A., & Hallett, M. (1995). Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1152/jn.1995.74.3.1037>
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology*, *44*(5), 892-898. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.5.892>
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., Brasil-Neto, J., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1992). Effects of focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual and somatosensory stimuli. *Brain*, *115* (Pt 4), 1045-1059. <https://doi.org/10.1093/brain/115.4.1045>
- Pastor, M. A., Day, B. L., & Marsden, C. D. (1993). Vestibular induced postural responses in Parkinson's disease. *Brain*, *116* (Pt 5), 1177-1190. <https://doi.org/10.1093/brain/116.5.1177>
- Patel, M. (2017). Action observation in the modification of postural sway and gait: Theory and use in rehabilitation. *Gait & Posture*, *58*, 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.07.113>
- Paulignan, Y., Jeannerod, M., MacKenzie, C., & Marteniuk, R. (1991). Selective perturbation of visual input during prehension movements. 2. The effects of changing object size. *Experimental brain research*, *87*(2), 407-420. <https://doi.org/10.1007/BF00229827>
- Pelosin, E., Avanzino, L., Bove, M., Stramesi, P., Nieuwboer, A., & Abbruzzese, G. (2010). Action

- Observation Improves Freezing of Gait in Patients With Parkinson's Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(8), 746-752. <https://doi.org/10.1177/1545968310368685>
- Pelosin, E., Bove, M., Ruggeri, P., Avanzino, L., & Abbruzzese, G. (2013). Reduction of bradykinesia of finger movements by a single session of action observation in Parkinson disease. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(6), 552-560. <https://doi.org/10.1177/1545968312471905>
- Peng, T. H., Zhu, J. D., Chen, C. C., Tai, R. Y., Lee, C. Y., Hsieh, Y. W. (2019). Action observation therapy for improving arm function, walking ability, and daily activity performance after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*, 33(8):1277-1285. <https://doi.org/10.1177/0269215519839108>
- Picelli, A., Melotti, C., Origano, F., Waldner, A., Fiaschi, A., Santilli, V., & Smania, N. (2012). Robot-Assisted Gait Training in Patients With Parkinson Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(4), 353-361. <https://doi.org/10.1177/1545968311424417>
- Pineda, J. A. (2008). Sensorimotor cortex as a critical component of an «extended» mirror neuron system: Does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring? *Behavioral and brain functions : BBF*, 4, 47. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-47>
- Piron, L., Cenni, F., Tonin, P., & Dam, M. (2001). Virtual Reality as an assessment tool for arm motor deficits after brain lesions. *Studies in health technology and informatics*, 81, 386-392. <https://doi.org/10.3233/978-1-60750-925-7-386>
- Pitcher, J. B., Ogston, K. M., & Miles, T. S. (2003). Age and sex differences in human motor cortex input-output characteristics. *The Journal of physiology*, 546(Pt 2), 605-613. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.029454>
- Pitzalis, S., Fattori, P., & Galletti, C. (2015). The human cortical areas V6 and V6A. *Visual neuroscience*, 32, E007. <https://doi.org/10.1017/S0952523815000048>
- Plata Bello, J., Modroño, C., Marcano, F., & González-Mora, J. L. (2015). The effect of motor familiarity during simple finger opposition tasks. *Brain Imaging and Behavior*, 9(4), 828-838. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9340-x>
- Plata Bello, J., Modroño, C., Marcano, F., & González-Mora, J. L. (2013). Observation of Simple Intransitive Actions: The Effect of Familiarity. *PLoS ONE*, 8(9), e74485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074485>
- Poewe, W. (2006). The natural history of Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 253 Suppl, VII2-6. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-7002-7>
- Prochazka, A., Bennett, D. J., Stephens, M. J., Patrick, S. K., Sears-Duru, R., Roberts, T., & Jhamandas, J. H. (1997). Measurement of rigidity in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 12(1), 24-32. <https://doi.org/10.1002/mds.870120106>
- Pryde, K. M., Roy, E. A., & Campbell, K. (1998). Prehension in children and adults: The effects of object size. *Human Movement Science*, 17(6), 743-752. [https://doi.org/10.1016/S0167-9457\(98\)00024-4](https://doi.org/10.1016/S0167-9457(98)00024-4)
- Pullman, S. L., Watts, R. L., Juncos, J. L., & Sanes, J. N. (1990). Movement amplitude choice reaction time performance in Parkinson's disease may be independent of dopaminergic status. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 53(4), 279-283. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.4.279>
- Quattrone, A., Barbagallo, G., Cerasa, A., & Stoessl, A. J. (2018). Neurobiology of placebo effect in Parkinson's disease: What we have learned and where we are going. *Movement*

REFERENCIAS

- disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(8), 1213-1227.
<https://doi.org/10.1002/mds.27438>
- Reeve, A., Simcox, E., & Turnbull, D. (2014). Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? *Ageing research reviews*, 14, 19-30.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.01.004>
- Reis, J., Swayne, O. B., Vandermeeren, Y., Camus, M., Dimyan, M. A., Harris-Love, M., Perez, M. A., Ragert, P., Rothwell, J.C., Cohen, L. G. (2008). Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *The Journal of physiology*, 586(2), 325-351. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.144824>
- Riess, O., & Krüger, R. (1999). Parkinson's disease--a multifactorial neurodegenerative disorder. *Journal of neural transmission. Supplementum book series*, 56, 113-125.
- Riva, G. (2003). Applications of virtual environments in medicine. *Methods of information in medicine*, 42(5), 524-534. <https://doi.org/10.1267/METH03050524>
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain research. Cognitive brain research*, 3(2), 131-141.
[https://doi.org/10.1016/0926-6410\(95\)00038-0](https://doi.org/10.1016/0926-6410(95)00038-0)
- Rizzolatti, G., Gentilucci, M., Fogassi, L., Luppino, G., Matelli, M., & Ponzoni-Maggi, S. (1987). Neurons related to goal-directed motor acts in inferior area 6 of the macaque monkey. *Experimental brain research*, 67(1), 220-224. <https://doi.org/10.1007/BF00269468>
- Rizzolatti, G. (2005). The mirror neuron system and its function in humans. *Anatomy and embryology*, 419-421. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0039-z>
- Rizzolatti, G., Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., & Rozzi, S. (2014). Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiological reviews*, 94(2), 655-706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2013>
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror neuron system. *Annual review of neuroscience*, 27:169-92. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230>
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 661-670.
<https://doi.org/10.1038/35090060>
- Robles-García, V., Arias, P., Sanmartín, G., Espinosa, N., Flores, J., Grieve, K. L., & Cudeiro, J. (2013). Motor facilitation during real-time movement imitation in Parkinson's disease: A virtual reality study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(12), 1123-1129.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.08.005>
- Robles-García, V., Corral-Bergantiños, Y., Espinosa, N., García-Sancho, C., Sanmartín, G., Flores, J., Cudeiro, J. Arias, P. (2016). Effects of movement imitation training in Parkinson's disease: A virtual reality pilot study. *Parkinsonism & related disorders*, 26, 17-23.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.02.022>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., Obeso, J.A. (2009). Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet. Neurology*, 8(12), 1128-1139.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5)
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., ... Tomberg, C. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(2), 79-92.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90029-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9)

- Rothwell, J., Obeso, J., Traub, M., & Marsden, C. (1983). The behaviour of the long-latency stretch reflex in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry*, *46*, 35-44.
- Rus-Calafell, M., Garety, P., Sason, E., Craig, T. J. K., & Valmaggia, L. R. (2018). Virtual reality in the assessment and treatment of psychosis: a systematic review of its utility, acceptability and effectiveness. *Psychological Medicine*, *48*(03), 362-391. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001945>
- Sabes, P. (2000). The planning and control of reaching movements. *Current Opinion in Neurobiology*, *10*(6), 740-746. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00149-5)
- Salinas, E., Scerra, V. E., Hauser, C. K., Costello, M. G., & Stanford, T. R. (2014). Decoupling speed and accuracy in an urgent decision-making task reveals multiple contributions to their trade-off. *Frontiers in neuroscience*, *8*, 85. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00085>
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (2000). Plasticity and primary motor cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *23*, 393-415. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.393>
- Sanmartín, G., Flores, J., Robles-García, V., Arias, P., & Cudeiro, J. (2013). Low-Cost Virtual Reality System in Evaluation of Rhythmic Motor Patterns in Elderly and Parkinson's Disease Patients. *Presence*, *22*(4), 291-307. https://doi.org/10.1162/PRES_a_00159
- Santos, C. M. M. (2012). New agents promote neuroprotection in Parkinson's disease models. *CNS & neurological disorders drug targets*, *11*(4), 410-418. <https://doi.org/10.2174/187152712800792820>
- Sarlegna, F. R., & Sainburg, R. L. (2009). The roles of vision and proprioception in the planning of reaching movements. *Advances in experimental medicine and biology*, *629*, 317-335. https://doi.org/10.1007/978-0-387-77064-2_16
- Schafer, A. Y., & Ustinova, K. I. (2013). Does use of a virtual environment change reaching while standing in patients with traumatic brain injury? *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, *10*, 76. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-76>
- Schapira, A. H., & Jenner, P. (2011). Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Movement disorders*, *26*(6), 1049-1055. <https://doi.org/10.1002/mds.23732>
- Schapira, A. H. V., Chaudhuri, K. R., & Jenner, P. (2017). Non-motor features of Parkinson disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(7), 435-450. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.62>
- Schmidt, R. A., & Lee, T. D. (2011). The learning process. En H. Kinetics (Ed.), *Motor Control and Learning: A Behavioral Emphasis* (5.ª ed., pp. 377-380).
- Schultheis, M. T., & Rizzo, A. A. (2001). The application of virtual reality technology in rehabilitation. *Rehabilitation Psychology*, *46*(3), 296-311. <https://doi.org/10.1037/0090-5550.46.3.296>
- Sgandurra, G., Ferrari, A., Cossu, G., Guzzetta, A., Fogassi, L., & Cioni, G. (2013). Randomized trial of observation and execution of upper extremity actions versus action alone in children with unilateral cerebral palsy. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. <https://doi.org/10.1177/1545968313497101>
- Sheridan, M. R., Flowers, K. A., & Hurrell, J. (1987). Programming and execution of movement in Parkinson's disease. *Brain*, *110*(5), 1247-1271. <https://doi.org/10.1093/brain/110.5.1247>
- Sheridan, T. B. (1992). Musings on Telepresence and Virtual Presence. *Presence*, *1*(1), 120-126. <https://doi.org/10.1162/pres.1992.1.1.120>
- Shimoyama, I., Ninchoji, T., & Uemura, K. (1990). The finger-tapping test. A quantitative analysis. *Archives of neurology*, *47*(6), 681-684.

REFERENCIAS

- <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530060095025>
- Shulman, J. M., De Jager, P. L., & Feany, M. B. (2011). Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annual review of pathology*, 6, 193-222. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130242>
- Slater, M. (1999). Measuring Presence: A Response to the Witmer and Singer Presence Questionnaire. *Presence*, 8(5), 560-565. <https://doi.org/10.1162/105474699566477>
- Small, S. L., Buccino, G., & Solodkin, A. (2013). Brain repair after stroke--a novel neurological model. *Nature reviews. Neurology*, 9(12), 698-707. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.222>
- Spagnolo, F., Coppi, E., Chieffo, R., Straffi, L., Fichera, M., Nuara, A., Gonzalez-Rosa, J., Martinelli, V., Comi, G., Volontè, M.A., Leocani, L. (2013). Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain stimulation*, 6(6), 892-897. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.05.004>
- Steele, E., Grimmer, K., Thomas, B., Mulley, B., Fulton, I., & Hoffman, H. (2003). Virtual reality as a pediatric pain modulation technique: a case study. *Cyberpsychology & behavior*, 6(6), 633-638. <https://doi.org/10.1089/109493103322725405>
- Stefan, K., Classen, J., Celnik, P., & Cohen, L. G. (2008). Concurrent action observation modulates practice-induced motor memory formation. *The European journal of neuroscience*, 27(3), 730-738. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06035.x>
- Stefan, K., Cohen, L. G., Duque, J., Mazzocchio, R., Celnik, P., Sawaki, L., Ungerleider, L., Classen, J. (2005). Formation of a motor memory by action observation. *The Journal of neuroscience*, 25(41), 9339-9346. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2282-05.2005>
- Stocchi, F., Tagliati, M., & Olanow, C. W. (2008). Treatment of levodopa-induced motor complications. *Movement disorders*, 23 Suppl 3, S599-612. <https://doi.org/10.1002/mds.22052>
- Strafella, A. P., & Paus, T. (2000). Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport*, 11(10), 2289-2292. <https://doi.org/10.1097/00001756-200007140-00044>
- Sturkenboom, I. H. W. M., Graff, M. J., Borm, G. F., Adang, E. M. M., Nijhuis-van der Sanden, M. W. G., Bloem, B. R., & Munneke, M. (2013). Effectiveness of occupational therapy in Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14, 34. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-34>
- Su, K.J., Hwang, W.J., Wu, C., Fang, J.J., Leong, I.F., & Ma, H.I. (2014). Increasing speed to improve arm movement and standing postural control in Parkinson's disease patients when catching virtual moving balls. *Gait & posture*, 39(1), 65-69. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.05.029>
- Subramanian, S., Knaut, L. A., Beaudoin, C., Mcfadyen, B. J., Feldman, A. G., & Levin, M. F. (2007). Virtual reality environments for post-stroke arm rehabilitation, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5, 1-5. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-4-20>
- Suchowersky, O., Gronseth, G., Perlmutter, J., Reich, S., Zesiewicz, T., & Weiner, W. J. (2006). Practice Parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66(7), 976-982. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000206363.57955.1b>
- Sugg, K., Müller, S., Winstein, C., Hathorn, D., & Dempsey, A. (2015). Does Action Observation Training With Immediate Physical Practice Improve Hemiparetic Upper-Limb Function in

- Chronic Stroke? *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(9), 807-817.
<https://doi.org/10.1177/1545968314565512>
- Sveistrup, H. (2004). Motor rehabilitation using virtual reality. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 1(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-1-10>
- Szewczyk-Krolikowski, K., Tomlinson, P., Nithi, K., Wade-Martins, R., Talbot, K., Ben-Shlomo, Y., & Hu, M. T. M. (2014). The influence of age and gender on motor and non-motor features of early Parkinson's disease: Initial findings from the Oxford Parkinson Disease Center (OPDC) discovery cohort. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 99-105.
<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.09.025>
- Tai, Y. F., Scherfler, C., Brooks, D. J., Sawamoto, N., & Castiello, U. (2004). The human premotor cortex is «mirror» only for biological actions. *Current biology : CB*, 14(2), 117-120.
[https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(04\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(04)00006-5)
- Terao, Y., & Ugawa, Y. (2002). Basic Mechanisms of TMS. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(4), 322-343. <https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00006>
- Tieri, G., Morone, G., Paolucci, S., & Iosa, M. (2018). Virtual reality in cognitive and motor rehabilitation: facts, fiction and fallacies. *Expert Review of Medical Devices*, 15(2), 107-117.
<https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1425613>
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(1), 75-86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4)
- Tomlinson, C. L., Patel, S., Meek, C., Herd, C. P., Clarke, C. E., Stowe, R., Shah L, Sackley C, Deane, K.H., Wheatley, K., Ives, N. (2012). Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 345(6), e5004.
<https://doi.org/10.1136/bmj.e5004>
- Trail, M., Protas, E., & Lai, E. (2008). Neurorehabilitation in Parkinson's disease: an evidence-based treatment model. United States of America. SLACK Incorporated.
- Umiltà, M. A., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2001). I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron*, 31(1), 155-165.
[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00337-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00337-3)
- Valls-Solé, J., Pascual-Leone, A., Brasil-Neto, J. P., Cammarota, A., McShane, L., & Hallett, M. (1994). Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology*, 44(4), 735-741. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.4.735>
- Van der Marck, M. A., & Bloem, B. R. (2014). How to organize multispecialty care for patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 20 Suppl 1, S167-73.
[https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(13\)70040-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(13)70040-3)
- Van Rooden, S. M., Heiser, W. J., Kok, J. N., Verbaan, D., van Hilten, J. J., & Marinus, J. (2010). The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: A systematic review. *Movement Disorders*, 25(8), 969-978. <https://doi.org/10.1002/mds.23116>
- Viau, A., Feldman, A. G., McFadyen, B. J., & Levin, M. F. (2004). Reaching in reality and virtual reality: a comparison of movement kinematics in healthy subjects and in adults with hemiparesis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 1(1), 11.
<https://doi.org/10.1186/1743-0003-1-11>
- Vogt, S., Di Rienzo, F., Collet, C., Collins, A., & Guillot, A. (2013). Multiple roles of motor imagery during action observation. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 807.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00807>
- Vogt, S., & Thomaschke, R. (2007). From visuo-motor interactions to imitation learning:

REFERENCIAS

- behavioural and brain imaging studies. *Journal of sports sciences*, 25(5), 497-517.
<https://doi.org/10.1080/02640410600946779>
- Volpe, D., Signorini, M., Marchetto, A., Lynch, T., & Morris, M. E. (2013). A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: A phase II feasibility study. *BMC Geriatrics*, 13(1), 54. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-54>
- Wang, C.Y., Hwang, W.J., Fang, J.J., Sheu, C.F., Leong, I.F., & Ma, H.I. (2011). Comparison of Virtual Reality Versus Physical Reality on Movement Characteristics of Persons With Parkinson's Disease: Effects of Moving Targets. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(8), 1238-1245. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.03.014>
- Wang, L., Yu, C., Chen, H., Qin, W., He, Y., Fan, F., Zhang, Y., Wang, M., Li, K., Zang, Y., Woodward, T.S., Zhu, C. (2010). Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*, 133(Pt 4), 1224-1238. <https://doi.org/10.1093/brain/awq043>
- Ward, C. D., Sanes, J. N., Dambrosia, J. M., & Calne, D. B. (1983). Methods for evaluating treatment in Parkinson's disease. *Advances in neurology*, 37, 1-7.
- Warner, T. T., & Schapira, A. H. V. (2003). Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 53 Suppl 3, S16-23; discussion S23-5.
<https://doi.org/10.1002/ana.10487>
- Wassermann, E. M., Fuhr, P., Cohen, L. G., & Hallett, M. (1991). Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology*, 41(11), 1795-1799.
<https://doi.org/10.1212/WNL.41.11.1795>
- Watts, R., & Koller, W. (Eds.). (2004). *Movement disorders: neurologic principles and practice*. New York: McGraw-Hill.
- Weingarten, C. P., Sundman, M. H., Hickey, P., & Chen, N.-K. (2015). Neuroimaging of Parkinson's Disease: Expanding views. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 59, 16-52.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.007>
- Weir, P. L., Mallat, B. J., Leavitt, J. L., Roy, E. A., & Macdonald, J. R. (1998). Age-related differences in prehension: the influence of task goals. *Journal of motor behavior*, 30(1), 79-89. <https://doi.org/10.1080/00222899809601324>
- Weiss, P. (1997). Programming of a movement sequence in Parkinson's disease. *Brain*, 120(1), 91-102. <https://doi.org/10.1093/brain/120.1.91>
- Welford, A. (1977). Motor performance. En J. Birren & K. Schaie (Eds.), *Handbook of the Psychology of Aging* (pp. 450-496). New York.
- Welford, A. (1980). Choice reaction time: Basic concepts. En A. Welford (Ed.), *Reaction Times* (pp. 73-128). New York: Academic Press.
- Werhahn, K. J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., & Classen, J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *The Journal of physiology*, 517 (Pt 2, 591-597. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0591t.x>
- Whitney, D., Westwood, D. A., & Goodale, M. A. (2003). The influence of visual motion on fast reaching movements to a stationary object. *Nature*, 423(6942), 869-873.
<https://doi.org/10.1038/nature01693>
- Wichmann, T., DeLong, M. R., Guridi, J., & Obeso, J. A. (2011). Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement disorders*, 26(6), 1032-1041.
<https://doi.org/10.1002/mds.23695>
- Wilson, A. K. (1925). Croonian Lectures on some disorders of motility and of muscle tone, with special reference to the corpus striatum. *The Lancet*, 206(5319), 268-276.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)17257-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)17257-0)

- Wilson, M. S., Middlebrook, A., Sutton, C., Stone, R., & McCloy, R. F. (1997). MIST VR: a virtual reality trainer for laparoscopic surgery assesses performance. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 79(6), 403-404. <https://doi.org/10.1258/1357633971930652>
- Wong, A. L., Haith, A. M., & Krakauer, J. W. (2015). Motor Planning. *The Neuroscientist*, 21(4), 385-398. <https://doi.org/10.1177/1073858414541484>
- Wood, D. P., Webb-Murphy, J., McLay, R. N., Wiederhold, B. K., Spira, J. L., Johnston, S., Koffman, R.L., Wiederhold, M.D., Pyne, J. (2011). Reality graded exposure therapy with physiological monitoring for the treatment of combat related post traumatic stress disorder: a pilot study. *Studies in health technology and informatics*, 163, 696-702. <https://doi.org/10.3233/978-1-60750-706-2-696>
- Wood, G. A. (1977). An electrophysiological model of human visual reaction time. *Journal of motor behavior*, 9(4), 267-274.
- Woods, D. L., Wyma, J. M., Yund, E. W., Herron, T. J., & Reed, B. (2015). Factors influencing the latency of simple reaction time. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 131. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00131>
- Yen, C. Y., Lin, K.H., Hu, M.H., Wu, R.M., Lu, T.W., & Lin, C.H. (2011). Effects of virtual reality-augmented balance training on sensory organization and attentional demand for postural control in people with Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Physical therapy*, 91(6), 862-874. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100050>
- Yokoyama, C., Onoe, H., & Watanabe, Y. (2004). Increase in reaction time for solving problems during learning-set formation. *Behavioural Brain Research*, 152(2), 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.005>
- Zappia, M., Montesanti, R., Colao, R., & Quattrone, A. (1994). Usefulness of movement time in the assessment of Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 241(9), 543-550. <https://doi.org/10.1007/BF00873517>
- Zehr, E. P., & Sale, D. G. (1994). Ballistic movement: muscle activation and neuromuscular adaptation. *Canadian journal of applied physiology*, 19(4), 363-378. <https://doi.org/10.1139/h94-030>
- Zhang, Q. J., Liu, X., Liu, J., Wang, S., Ali, U., Wu, Z. H., & Wang, T. (2009). Subthalamic neurons show increased firing to 5-HT_{2C} receptor activation in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Brain Research*, 1256, 180-189. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.12.034>
- Zhu, M., Wang, J., Gu, X., Shi, M., Zeng, M., Wang, C., Qiao, Y.C., Fu, J. (2015). Effect of action observation therapy on daily activities and motor recovery in stroke patients. *International Journal of Nursing Sciences*, 2(3), 279-282. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2015.08.006>
- Ziemann, U. (2017). Thirty years of transcranial magnetic stimulation: where do we stand? *Experimental Brain Research*, 235(4), 973-984. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4865-4>
- Ziemann, U. (2013). Pharmaco-transcranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *En Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 116C, pp. 387-397). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00032-2>
- Ziemann, U, Tergau, F., Bruns, D., Baudewig, J., & Paulus, W. (1997). Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 105(6), 430-437. [https://doi.org/10.1016/S0924-980X\(97\)00050-7](https://doi.org/10.1016/S0924-980X(97)00050-7)
- Ziemann, Ulf, Reis, J., Schwenkreis, P., Rosanova, M., Strafella, A., Badawy, R., & Müller-Dahlhaus, F. (2015). TMS and drugs revisited 2014. *Clinical neurophysiology*, 126(10), 1847-1868. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.028>