



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efectos de la cirugía de estimulación Cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de Parkinson.

Sandra Yaneth Gómez Hernández

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá, Colombia
2019

Efectos de la cirugía de estimulación cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de Parkinson.

Sandra Yaneth Gómez Hernández

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Neurociencias

Director:

Doctor William Fernández Escobar
Profesor Asociado

Línea de investigación en Comportamiento Humano

Grupo en Neurociencias

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá, Colombia

2019

Este trabajo es dedicado al ángel que siempre me motivo hacer una mejor persona y profesional, no hay un solo día en que no te extrañe; A mi mamá quien me enseñó el amor incondicional, la valentía y a luchar cada día por mis sueños; a mí compañero de vida por creer en mí, gracias por levantarme y darme apoyo incondicional durante todos estos años.

Agradecimientos

Durante mi formación profesional y como próxima magister he contado con el gran apoyo mi familia, quienes siempre me han impulsado a superar los obstáculos y barreras que ha traído este largo camino, siendo mi soporte y guía.

A mi director de tesis el Doctor William Fernández por ser una fuente de inspiración académica del estudio de los desórdenes de movimiento. Para este trabajo conté con el apoyo de fundación Nacional Esperanza contra el Parkinson a quienes agradezco su colaboración, constancia y comprensión en la participación del estudio.

Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP), es una condición neurodegenerativa que se caracteriza principalmente por una diversa gama alteraciones motoras. Una de sus alternativas terapéuticas es la Estimulación Cerebral Profunda (DBS por sus siglas en inglés), que ha mostrado ser un tratamiento eficaz de la sintomatología en la EP, sin embargo, no se ha esclarecido, si la disminución en las alteraciones de movimiento solo están relacionadas con mejorar la capacidad de controlar el movimiento o también facilita el aprendizaje motor. **Objetivo:** Describir los cambios del aprendizaje motor durante la realización de tres tareas motoras, en pacientes con EP con DBS, versus pacientes con EP que no han sido intervenidos quirúrgicamente y un grupo control de personal potencialmente sanas. **Metodología:** Se realiza una muestra a conveniencia con 7 personas con EP y DBS (Grupo 1), 7 con EP sin DBS pero con fluctuaciones motoras (Grupo 2) y 7 personas potencialmente sanas (Grupo 3), los cuales participaron en un programa de aprendizaje motor de 2 semanas durante 8 días, usando los Test de Dedo-Nariz, Whipple y Equilibrio. **Resultados:** El Grupo 1 muestra un patrón de aprendizaje distinto a los Grupos 2 y 3, con menor mejoría en el desempeño de las tres pruebas, pero solo con diferencias estadísticamente significativas en las pruebas Whipple y de Equilibrio, no obstante este último test no presenta datos concluyentes. **Conclusiones:** En la población estudiada se observa que la DBS modifica la forma en que las personas con EP aprenden diferentes tareas motoras.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, Cirugía de Estimulación cerebral profunda, Aprendizaje motor.

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative condition that is mainly characterized by a diverse range of motor impairments. One of its therapeutic alternatives is Deep Brain Stimulation (DBS), which has proved to be an effective treatment of symptomatology in PD. However, it has not been clarified if the decrease in movement impairments are only related to improving the ability to control movement or also facilitates motor learning. Objective: To describe changes in motor learning during the performance of three motor tasks, in patients with PD with DBS, versus patients with PD who have not undergone surgery and a potentially healthy control group. Methodology: A convenience sample is made with 7 people with PD and DBS (Group 1), 7 with PD without DBS but with motor fluctuations (Group 2) and 7 potentially healthy people (Group 3), who participated in a 2-week motor learning program for 8 days, using the Finger-Nose, Whipple and Balance Tests. Results: Group 1 shows a learning pattern different from Groups 2 and 3, with less improvement in the performance of the three tests, but only with statistically significant differences in the Whipple and Balance tests. However, this last test does not present conclusive data. Conclusions: In the studied population it is observed that DBS modifies the way people with PD learn different motor tasks.

Keywords: Parkinson's disease, Deep brain stimulation surgery, Motor learning.

Contenido

Contenido	Pág.
1. Introducción	18
1.1 Epidemiología y la Enfermedad de Parkinson	19
1.1.1 Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson	20
1.1.2 Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson	22
1.1.3 Aprendizaje Motor.....	28
2. Objetivos.....	31
2.1 Objetivo General	31
2.2 Objetivos Especificos	31
3. Marco Metodológico.....	35
3.1 Diseño.....	35
3.2 Muestra.....	35
3.3 Participantes	35
3.4 Recolección de Datos	36
3.4.1 Evaluación	36
3.5 Protocolo de Aprendizaje Motor	37
3.5.1 Prueba de Dedo – Nariz	37
3.5.2 Test de Trazado en Espejo de Whipple	38
3.5.3 Prueba de Equilibrio – Traslado de Carga	39
3.6 Análisis Estadístico	40
3.7 Consideraciones Éticas.....	41
3.7.1 Aprobación del Estudio.....	42
3.7.2 Confidencialidad	42
4. Resultados.....	43
4.1 Población.....	43
4.1.1 Características de la Población	43
4.1.2 Compromiso de la población con la Enfermedad de Parkinson	44
4.1.3 Medicamentos de la población con la Enfermedad de Parkinson	45
4.1.4 Características de la población control sin la Enfermedad de Parkinson	45
4.1.5 Descripción Estadística de la población estudio	45
4.2 Análisis de la distribución de probabilidad de los resultados	47
4.2.1 Distribución de probabilidad de prueba de Dedo Nariz – Mano Derecha	47
4.2.2 Distribución de probabilidad de prueba de Dedo Nariz – Mano Izquierda.....	49
4.2.3 Distribución de probabilidad de Tiempo de Ejecución Test Trazado de Whipple.....	51
4.2.4 Distribución de probabilidad de Errores de Ejecución Test Trazado de Whipple.....	53

Cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de Parkinson.

4.2.5 Distribución de probabilidad de Diferencia de Distribución de Carga en miembros inferiores	55
4.3 Análisis de resultados.....	57
4.3.1 Prueba de Dedo Nariz – Mano Derecha.....	59
4.3.2 Prueba de Dedo Nariz – Mano Izquierda	64
4.3.3 Tiempo de Ejecución Test Trazado de Whipple	68
4.3.4 Errores de Ejecución Test Trazado de Whipple	73
4.3.5 Diferencia de Distribución de la Carga	77
5. Discusión.....	82
6. Conclusiones	90
Anexo A. Escala de Webster	92
Anexo B. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson idiopática del banco de cerebros del Reino Unido.....	95
7. Anexo C. Consentimiento informado	96
Anexo D. Formato recolección de datos	99
Anexo E. Formato de recolección de datos	100
Bibliografía	101

Lista de figuras

	<u>Pág.</u>
Figura 1: Selección de la población estudio.....	43
Figura 2: Medicamentos población con la Enfermedad de Parkinson.....	45
Figura 3: Linealidad datos resultados Dedo Nariz – Mano Derecha	48
Figura 4: Distribución de Probabilidad resultados Dedo Nariz – Mano Derecha	49
Figura 5: Linealidad datos resultados Dedo Nariz – Mano Izquierda	50
Figura 6: Distribución de Probabilidad resultados Dedo Nariz – Mano Izquierda	51
Figura 7: Linealidad datos resultados de Tiempo de Ejecución Test Trazado de Whipple	52
Figura 8: Distribución de Probabilidad resultado de Tiempo de Ejecución Test Trazado de Whipple	53
Figura 9: Linealidad datos resultados de Errores de Ejecución Test Trazado de Whipple	54
Figura 10: Distribución de Probabilidad resultados de Errores de Ejecución Test Trazado de Whipple	55
Figura 11: Linealidad datos resultados de Diferencia de Distribución de Carga.....	56
Figura 12: Distribución de Probabilidad resultados de Diferencia de Distribución de Carga	57
Figura 13: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)	60
Figura 14: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 1 y 3 (Comparación de Medianas)	61
Figura 15: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas)	61
Figura 16: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1)	62
Figura 17: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2)	63
Figura 18: Test de Kruskal-Wallis Para Test de Precisión o de Dedo-Nariz (Mano Derecha)	63
Figura 19: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)	64
Figura 20: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 1 y 3 (Comparación de Medianas)	65
Figura 21: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas)	65

Cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de Parkinson.

Figura 22: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1)	66
Figura 23: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2)	67
Figura 24: Test de Kruskal-Wallis Para Test de Precisión o de Dedo-Nariz (Mano Izquierda).....	67
Figura 25: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas).....	68
Figura 26: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 1 y 3 (Comparación de Medianas).....	69
Figura 27: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas).....	70
Figura 28: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1).....	71
Figura 29: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2).....	72
Figura 30: Test de Kruskal-Wallis Para Test Whipple (Tiempo de Ejecución)	72
Figura 31: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas).....	73
Figura 32: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas).....	74
Figura 33: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas).....	74
Figura 34: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1).....	75
Figura 35: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2).....	76
Figura 36: Test de Kruskal-Wallis Para Test Whipple (Cantidad de Errores).....	77
Figura 37: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)	78
Figura 38: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 1 y 3 (Comparación de Medianas)	78
Figura 39: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas)	79
Figura 40: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1)	79
Figura 41: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2)	81
Figura 42: Test de Kruskal-Wallis Para Simetría de Carga.....	81

Lista de tablas

	<u>Pág.</u>
Tabla 1: Características de la población estudio y comparación estadística	46
Tabla 2: Test para comprobar normalidad de datos, Test de Kolmogorov-Smirnov, Test de Wilcoxon, Test de Lilliefors y Test de Barlett	58
Tabla 3: Comparación de Rangos de Diferencia de Carga Grupo 1, 2 y 3.	77

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>EP</i>	Enfermedad de Parkinson
<i>SNpc</i>	Sustancia Nigra pars compacta
<i>LID</i>	Discinesias secundarias a la ingesta de Levodopa
<i>DBS</i>	Estimulación cerebral profunda
<i>L-dopa</i>	Levodopa
<i>GPI</i>	Globo Pálido Interno
<i>STN</i>	Núcleo subtalámico
<i>MPTP</i>	1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina
<i>AM</i>	Aprendizaje Motor
<i>VIH</i>	Virus de Inmunodeficiencia Humana

1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno crónico que es considerado la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente del mundo. Afecta aproximadamente a 10 millones de personas, en general a mayores de 50 años. El alto impacto que tiene esta patología se fundamenta en que los síntomas motores, pueden afectar gravemente la independencia y las actividades de la vida diaria. Estas alteraciones se han relacionado con la pérdida progresiva de las proyecciones dopaminérgicas ascendentes de los ganglios basales principalmente desde la Sustancia Nigra pars compacta (SNpc), lo que altera el circuito de activación e inhibición del cual se encargan los ganglios basales para tener un adecuado control motor (Peter Redgrave et al, 2010) (Karin Foerde y Daphna Shohamy, 2011).

Los tratamientos de la EP son sintomáticos. La administración de L-dopa (Levodopa), es el tratamiento tradicional para esta patología, sin embargo se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con L-dopa, genera fluctuaciones en los periodos on-off y discinesias secundarias a la ingesta de Levodopa (LID, por sus siglas en inglés) (M. Jahanshahi et al, 2000) (Dong-Churl Suh, Rajesh Pahwa, Usha Mallya, 2012). Estos efectos secundarios han motivado al desarrollo de alternativas terapéuticas como la estimulación cerebral profunda (DBS), que ha demostrado tratar efectivamente la rigidez, las LID y disminuir el consumo de L-dopa. Sin embargo, al igual que en un largo periodo de tratamiento L-dopa, la DBS después de 3 a 5 años aprox, presenta efectos adversos que comprometen la independencia, la calidad de vida, en muchos casos la capacidad cognitiva de los pacientes y un deterioro motor incluso más marcado que antes de la realización de la cirugía es por esto que la rehabilitación y la actividad física regular deben acompañar a la DBS para evitar el deterioro asociado a esta intervención, así como para mantener a largo plazo los resultados de la cirugía y mejorar la calidad de movimiento de los pacientes (Meg EMorris, 2000)(Cristina Tassorelli et al, 2015)(Daneault et al, 2015). Pero la capacidad de aprendizaje de nuevas tareas motoras podría verse alterada ya que aunque la estimulación compensa algunas deficiencias de la patología, es un objeto externo que cambia el comportamiento de las redes neuronales y de las neuronas que se estimulan directamente (Morten L. Kringelbach, 2007).

Se debe tener en cuenta que el aprendizaje en general, así como el aprendizaje motor (específicamente la adquisición de nuevas habilidades) se encuentra alterado en la EP, ya que los ganglios basales parecen desempeñar un rol primordial en el proceso de la memoria procedimental, al igual la dopamina soporta el aprendizaje por retroalimentación (Karin Foerde y Daphna Shohamy, 2011).

En este estudio se intentó profundizar en el comportamiento que tiene la DBS sobre el aprendizaje motor en los pacientes con la Enfermedad de Parkinson, a través de un estudio comparativo en personas con la EP, Enfermedad de Parkinson + DBS y grupo control, para poder dar un acercamiento y conocer los efectos de esta intervención sobre la adquisición de nuevas habilidades motoras en esta patología. Entendiendo que para este trabajo el aprendizaje motor como la capacidad de adquirir, mejorar y mantener una habilidad motora, medida en términos de precisión y velocidad del movimiento (Robert M. Hardwick et al, 2013) (Lisa M. Muratori et al, 2014).

Para la realización de este proyecto se realizó entrenamiento de tres tareas motoras sencillas a 7 personas con la enfermedad de Parkinson, 7 personas con EP tratadas con DBS y 7 personas potencialmente sanas, durante 2 semanas, hasta cumplir 8 sesiones de entrenamiento, dicha intervención se realizó bajo la supervisión de expertos en el área de salud. A cada participante se le guiaron las diferentes tareas motoras, siguiendo un protocolo común para toda la población, los resultados obtenidos se contrastaron en los tres grupos teniendo en cuenta los cambios en la ejecución de las tareas motoras con las variables de diferencia en distribución de la carga, velocidad y precisión de movimiento.

1.1 Epidemiología y la Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno crónico neurodegenerativo (Per Svenningsson, Eric Westman, Clive Ballard y Dag Aarsland, 2012), que se considera la segunda enfermedad más común de su tipo después del Alzheimer, ya que la EP afecta aproximadamente a 10 millones de personas en el mundo, en general a personas mayores de 50 años, con mayor prevalencia en los países del oriente y oriente medio (Benjamin C.L. Lai y Joseph K.C. Tsui, 2001)(Parkinson's Disease Foundation, 2015)(World Health Organization, 2006). No obstante también es una enfermedad común en regiones como Europa, Estados Unidos y América del Sur esta última zona

con una prevalencia de 31-470 personas por cada 100000 habitantes (Lorraine V Kalia y Anthony E. Lang, 2015). En Colombia no se tienen datos actuales o precisos pero en 2003 EPINEURO plantea una prevalencia de 4,7 personas por cada 100000 habitantes (Gustavo Pradilla A., Boris E. Vesga A., Fidas E. León-Sarmiento y grupo GENECO, 2003).

La incidencia de la EP puede llegar entre 10-18 personas por cada 100000 habitantes por año, lo que asociado a algunas estimaciones que manifiestan que es posible que en los próximos 50 años se duplique o se triplique la prevalencia de la EP mundialmente (Lorraine V Kalia y Anthony E. Lang, 2015), lo que asociado al alto costo económico, que en estados unidos llega a 25 mil millones de dólares por año y al aumento de casos en menores de 40 años (Parkinson's Disease Foundation, 2015)(Schrag, Ben-Sholmo Y, Brown R, Marsden CD y Quinn N., 1998), convierten a la EP en una patología de alto impacto social.

El alto impacto que tiene esta patología se fundamenta en que los síntomas de la EP afectan gravemente la independencia y las actividades de la vida diaria (Srikant Vallabhajosula, Thomas A. Buckley, Mark D. Tillman y Chris J. Hass, 2013). La alteración de la velocidad del movimiento (Bradiquinesia), temblor en reposo, rigidez, disminución del equilibrio son sus principales trastornos. Pero existen otros síntomas llamados "no-motores", como la alteración los estímulos olfativos, al igual que de la percepción visual y demencia entre otros (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010)(W. Poewe y G. Wenning, 2002). Estas alteraciones se han relacionado con la pérdida progresiva de las proyecciones dopaminérgicas ascendentes de los ganglios basales principalmente desde la Sustancia Nigra pars compacta (SNpc), lo que altera el circuito de activación e inhibición del cual se encargan los ganglios basales para tener un adecuado control motor (Peter Redgrave et al, 2010) (Karin Foerde y Daphna Shohamy, 2011).

1.1.1 Fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson

El modelo clásico de activación de ganglios basales describe, que su función es regulada por el tálamo y áreas corticales capaces de activar o inhibir una función motora según la necesidad específica, ya que las neuronas dopaminérgicas de la SNpc tienen acción directa sobre neuronas espinosas del cuerpo estriado, dependiendo del receptor que

estimulen van a cumplir con una función bien sea excitatoria o inhibitoria, para esto la corteza motora envía señales excitatorias al cuerpo estriado el cual se divide en caudado y putamen a través del neurotransmisor glutamato, generando activación de células espinosas del cuerpo estriado las cuales producen señales GABAérgicas inhibitorias (Peter Redgrave et al, 2010) (Francesca Magrinelli 2016). Se han descrito dos vías de activación, la vía directa e indirecta según el tipo de respuesta. En la vía directa las proyecciones inhibitorias del cuerpo estriado actúan sobre el Globo Pálido interno y sustancia Nigra Pars reticularis, quienes emiten proyecciones inhibitorias GABAérgicas al tálamo, que baja su actividad sobre la corteza cerebral facilitando el movimiento. En la vía indirecta las proyecciones del estriado actúan en el Globo Pálido externo quien inhibe al núcleo subtalámico y a su vez ejerce acción excitatoria en globo pálido interno y sustancia nigra pars reticularis, es decir la vía indirecta produce un aumento en la actividad del globo pálido interno y posterior disminución talámica generando reducción de la facilitación del movimiento. (Peter Redgrave et al, 2010).

La enfermedad de Parkinson se ha relacionado con un deterioro de dopamina en el cuerpo estriado, que produce una degeneración selectiva y crónica de neuronas dopaminérgicas de la SNpc (Karin Foerde y Daphna Shohamy, 2011), generando síntomas motores y no motores característicos de la EP. En esta patología hay una disminución en la entrada de dopamina de SNpc al núcleo estriado, esto facilita las neuronas que activan la vía indirecta y disminuyen actividad de las neuronas de vía directa, esto genera aumento en la inhibición de neuronas del estriado al globo pálido externo y desinhibe al núcleo subtalámico produciendo una sobrecarga a la salida inhibitoria del Globo pálido interno y sustancia nigra pars reticularis, generando una aumento de salida inhibitoria de los ganglios basales, disminuyendo la velocidad y producción de movimiento. Sin embargo Peter Redgrave et al (2010), plantea que las vías de activación directa e indirecta no explican la gran variedad clínica de la enfermedad de Parkinson ya que los ganglios basales presentan activación directa entre ellos y con la corteza, retroalimentándose para lograr el cumplimiento de tareas tanto motoras como cognitivas. Este planteamiento también es mencionado por Francesca Magrinelli (2016), quien presenta una revisión sistemática y plantea una serie de limitaciones a la forma clásica de entender la enfermedad dentro de lo cual se incluye ver al sistema como un modelo lineal en los ganglios basales, tener en consideración solo

neurotransmisores como los GABA, el glutamato y la dopamina, además de limitar la función de los ganglios basales a programadores y ejecutores de movimiento. Las fallas de ver el sistema de esta forma se han evidenciado en que este modelo no predice la aparición de los síntomas tal como la hipercinesia que se esperaría en la palidotomía o la DBS del globo pálido interno y paradójicamente pueden producir una reducción de los signos hipercinéticos. También, que aunque permite explicar la bradiquinesia no lo puede hacer con rigidez, el temblor o la aparición simultánea de signos hipercinéticos e hipocinéticos en un mismo paciente. Lo que plantea la idea de una disposición de conexiones no lineal y de un modelo más complejo que incluye funciones cruciales como aprendizaje, planificación, funciones ejecutiva y emociones (Francesca Magrinelli, 2016).

1.1.2 Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

Aún no se cuenta con una cura para la EP, no obstante se han desarrollado tratamientos para controlar sus síntomas. El tratamiento tradicional de esta patología es la administración de L-dopa (Levodopa), que controla los síntomas clásicos de la EP. Este medicamento, parece compensar la deficiencia de Dopamina del sistema de control motor, restaurando el equilibrio por periodos de tiempo y parcialmente los circuitos necesarios para la regulación de la actividad de la corteza motora (Philippe Huot, 2013). Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con L-dopa, genera fluctuaciones en los periodos on-off y discinesias llamadas discinesias secundarias a la ingesta de Levodopa (LID, por sus siglas en inglés) (M. Jahanshahi et al, 2000)(Dong-Churl Suh, Rajesh Pahwa, Usha Mallya, 2012). Estos efectos adversos asociados a la toma de este medicamento, se han visto relacionados con diferentes modificaciones en la activación de las conexiones dopaminérgicas. Entre las teorías que explican las LID, hay dos que sobresalen, la primera es que por la progresión de la enfermedad y aún más por los largos periodos de exposición al tratamiento con L-dopa al que deben someterse los pacientes con EP, el transporte de dopamina disminuye al 50%, la capacidad de amortiguación de esta deficiencia va desapareciendo en estadios avanzados de la enfermedad, la dopamina tónica eventualmente desaparece, lo que indica que la liberación de dopamina tiende a tener un comportamiento fásico (o pulsátil), lo que se ve marcado después de cada dosis de L-dopa. La segunda teoría es que por la “super-sensibilidad” de los diferentes receptores dopaminérgicos se presenta actividad en

diferentes sistemas dopaminérgicos, los cuales no se estimulan con la dopamina natural (Philippe Huot, 2013). Debido a estas alteraciones se han desarrollado otras alternativas terapéuticas como la estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés) que ha demostrado tratar efectivamente la rigidez, las LID y disminuir el consumo de L-dopa (M. Jahanshahi et al, 2000).

La DBS es una técnica que se ha utilizado para tratar diferentes patologías que han persistido al tratamiento convencional, por lo cual es utilizada como una de las últimas estrategias para combatir alteraciones como el dolor crónico, el trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, temblor esencial y síntomas asociados con la EP (Morten L. Kringelbach, 2007). Este procedimiento consiste en implantar un electrodo en zonas del encéfalo que estén relacionadas con la enfermedad activa, para que de esta forma mejorar la función de áreas o redes neuronales, por lo tanto modular de forma eléctrica su comportamiento (Nolan R. Williams, Kelly D. Foote and Michael S. Okun, 2014). La DBS ha demostrado ser una buena estrategia de tratamiento de la EP, sin embargo no todos los pacientes con esta enfermedad pueden ser sometidos a cirugía de estimulación, porque uno de los requisitos para ser candidato a este procedimiento es la integridad de la capacidad cognitiva, y los pacientes con EP, presentan una prevalencia acumulativa del 75% a sufrir de demencia (asociado al deterioro de la EP), en los pacientes con más de 10 años de progresión de la enfermedad lo cual no les permitirá acceder a esta opción terapéutica (Dag Aarsland and Martin Wilhelm Kurz, 2010). Finalmente aproximadamente solo el 10% al 20% de los pacientes con Parkinson son candidatos para esta intervención (Nolan R. Williams, Kelly D. Foote and Michael S. Okun, 2014).

Los tipos de DBS más comunes a los que se someten la mayoría de los pacientes con EP son la estimulación del Globo Pálido Interno (GPi, también siglas en inglés) y del Núcleo Subtalámico (STN, por sus siglas en inglés), los cuales se puede hacer de forma unilateral y/o bilateral (Morten L. Kringelbach, 2007)(Hoon-Ki Min et al, 2012)(Genko Oyama et al, 2012). El mecanismo de acción cuando se estimulan estas zonas aun no es del todo claro, pero modelos de donde se ha utilizado MPTP (neurotóxina que ataca a la sustancia nigra), han comprobado que son blancos de estimulación seguros y eficientes (Morten L. Kringelbach, 2007), al igual estos centros gozan de una ubicación

central en el diseño de los ganglios basales (Véronique Coizet et al, 2009), por lo cual se pueden conectar con las redes fundamentales en control motor y la función sensorio motora que incluyen el circuito fronto-estriatal y la corteza subcortical (Nolan R. Williams, Kelly D. Foote and Michael S. Okun,2014). La estimulación del GPi suele utilizarse para tratar las discinesias y controlar los niveles de consumo de L-dopa, ya que esta parte del núcleo lenticular, parece estar relacionado con el proceso de co-contracción, lo que podría ayudar a controlar estos movimientos anormales (Rachel Moroney, Ciska Heida, Jan Geelen, 2008), entre sus ventajas está una programación más fácil y mayor flexibilidad para manejar los medicamentos (Nolan R. Williams, Kelly D. Foote and Michael S. Okun, 2014). La estimulación eléctrica del STN parece ser una de las mejores opciones terapéuticas en la EP, ya que este núcleo que se encuentra ubicado en el centro de la arquitectura de los ganglios basales, se interconecta con unidades subcorticales fundamentales en la codificación de señales sensoriales (Véronique Coizet et al, 2009). Esta cirugía suele utilizarse en general para tratar el temblor, rigidez y las LID (Morten L. Kringel- bach, 2007)(S. J. Groiss et al, 2009), de igual forma genera una mayor reducción del consumo de medicamentos, menor frecuencia del cambio de batería y es más económica, factor importante teniendo en cuenta que esta cirugía puede tener un costo de 100000 dólares por paciente en estados unidos (Nolan R. Williams, Kelly D. Foote and Michael S. Okun, 2014)(Parkinson's Disease Foundation, 2015). Diferentes estudios han tratado de explicar los mecanismos de acción de la DBS del STN, encontrando que varios mecanismos relacionados (Morten L. Kringelbach, 2007):

- Incrementa los niveles de glutamato extracelular en el STN, GPi y SNpc.
- En estimulación de alta frecuencia del STN (como se suele aplicar), se presenta un aumento de la actividad neuronal de la SNpc, lo que ayuda a preservar la transmisión de la información cortical por medio de la vía estriatal. No obstante, al igual que después de un largo periodo de tratamiento L-dopa, la DBS después de 3 a 5 años, presenta efectos adversos que comprometen la independencia, la calidad de vida, en muchos casos la capacidad cognitiva de los pacientes y un deterioro más marcado que antes de la cirugía (Atsushi Umemura et al, 2003) (Mariana Moschovich et al, 2014)(Monika Potter-Nerger and Jens Volkmann, 2013). Esto es un factor muy importante a la hora de elegir este procedimiento, más aun cuando, durante los últimos años se ha tratado de utilizar la DBS para

tratar la EP en estadios tempranos, argumentado que se puede evitar el largo consumo de medicamentos que es uno de los factores que más degenera la condición de los pacientes, ya que aumentan síntomas como la rigidez y el deterioro de la marcha, pero los efectos adversos de esta cirugía podrían desarrollarse tempranamente en el paciente (Chandler E. Gill et al, 2011)(Hoon-Ki Min et al, 2012)(W.M.M. Schuepbach et al, 2013).

La rehabilitación y la actividad física regular deben acompañar a la DBS para evitar el deterioro asociadas a esta intervención, así como para mantener a largo plazo los resultados de la cirugía y mejorar la calidad de movimiento de los pacientes (Meg E Morris, 2000)(Cristina Tassorelli et al, 2015)(Daneault et al, 2015). Pero la capacidad de aprendizaje de nuevas tareas motoras podría verse alterada ya que aunque la estimulación compensa algunas deficiencias de la patología, es un objeto extraño que cambia el comportamiento de las redes neuronales y de las neuronas que se estimulan directamente (Morten L. Kringelbach, 2007). Se debe tener en cuenta que el aprendizaje en general, así como el aprendizaje motor (específicamente la adquisición de nuevas habilidades) se encuentra alterado en la EP, ya que los ganglios basales parecen desempeñar un rol primordial en el proceso de la memoria procedimental, al igual la dopamina soporta el aprendizaje por retroalimentación (Karin Foerde y Daphna Shohamy, 2011). La evidencia plantea que estimulación eléctrica mejora el funcionamiento de esta red y a largo plazo el desempeño motor de los pacientes con Parkinson, pero se debe tener en cuenta que los autores de estos estudios presentan conflictos de interés por honorarios de empresas productoras de estos sistemas de estimulación (Elena Moro et al, 2010)(M. C. Rodríguez-Oroz, 2005).

Estos resultados positivos de la DBS sobre el aprendizaje, también entran en conflicto, con las investigaciones que se han desarrollado en los últimos años sobre el deterioro sobre componentes del aprendizaje en la EP, que muestra como cambios sobre el circuito de núcleo estriado afecta la adquisición de nuevas habilidades motoras (M. Felice Ghilardi et al, 2007) (Youngbin Kwak et al, 2012). Uno de los trabajos más significativos de los últimos años fue el desarrollado por Anderson et al, en el 2014, el cual estudió los efectos del consumo de L-Dopa en el aprendizaje motor en estado ON y OFF, en una

población de 20 pacientes en estadios 1.5 a 3 de la escala de Hoehn y Yahr, los cuales se dividieron en 2 grupos, que asistieron 4 días durante 2 semanas, a un programa para aprender 3 nuevas tareas motoras; el primer grupo la primera semana trabajo en estado ON del medicamento y la segunda en estadio OFF, el segundo grupo se mantuvo durante las 2 semanas en estado OFF del medicamento. Estas pruebas se desarrollaron para medir la adquisición y retención de nuevas tareas motoras, encontrando que el primer grupo (el que consumió Levodopa durante la primera semana), presentaba problemas para la adquisición de nuevas tareas motoras y en la segunda semana cuando se mantuvieron en estado OFF del medicamento la capacidad de ejecución, así como la precisión de movimiento se deterioraba, por lo que en este estudio se concluyó que la ingesta de este medicamento tiene una relación muy alta con la dificultad para adquirir nuevas habilidades motoras (E.D. Anderson et al, 2014). Estos resultados concuerdan con estudios anteriores, los cuales muestran que aunque la ingesta de levodopa mejora algunos síntomas motores, afecta la secuencia de aprendizaje (M. Felice Ghilardi et al, 2007). Youngbin Kwak et al, 2012 estudio los cambios por medio la medición del nivel de señales oxígeno dependientes (BOLD, por sus siglas en inglés) en fMRI, encontrando que los cambios del núcleo estriado (área relacionada con el aprendizaje motor), que puede ver relacionados con la Levodopa, afecta la secuencia de aprendizaje relacionada con el área ventral del putamen la cual se encuentra disminuida en los pacientes en estadio ON del medicamento, afectando el soporte de aprendizaje de nuevas habilidades motoras que provee esta zona. Peter Redgrave et al, en el 2010, muestra la importancia del núcleo estriado, principalmente del putamen, en la adquisición de nuevos patrones motores, y de la automatización del movimiento, resaltando que al modificar la activación de este circuito, se verá afectado y acentuara la alteración de la automatización del movimiento y el aprendizaje.

La estimulación de alta frecuencia de la DBS enmascara parcialmente la deficiencia de los circuitos alterados en la EP y el deterioro de la patología se sigue presentando, por lo que al estar afectada cada día más la dopamina, la plasticidad hipocampal se verá afectada, como se muestra en diferentes estudios (Karin Foerde y Daphna Shohamy, 2011)(Morten L. Kringelbach, 2007), motivo por el cual se quiere profundizar en cómo la DBS puede afectar de igual forma el aprendizaje motor.

En la DBS también se pueden encontrar efectos colaterales, ya que la forma más usual de estimulación es con altas frecuencias (sobre 80Hz, usualmente entre 130-185 Hz), con pulso anchos y voltajes altos, que aseguran la estimulación de la zona y la disminución de los síntomas que se están tratando, pero al presentar un alto voltaje y una alta frecuencia de estimulación, activan zonas que no se desean activar, por lo que se encuentran efectos en áreas relacionadas a la estimulada (Morten L. Kringelbach, 2007)(Li Qian et al, 2012). Esto puede generar efectos favorables como aumento de la oxigenación en áreas como la corteza frontal y pre-frontal (M. Jahanshahi et al, 2000)(Li Qian et al, 2012), pero también es importante recordar que el STN y el GPi, tienen una directa influencia sobre la transmisión del circuito GB-talamocortical, regiones sensorio-motoras, límbicas, de asociación, que tienen un papel fundamental en el aprendizaje motor y el ajuste frente a cambios en el ambiente (Maren Carbón y David Eidelberg, 2006)(Stephanie Lefebvre et al, 2012)(Hoon-Ki Min et al, 2012). Pero aún más importante estas dos zonas controlan directamente el putamen, zona fundamental para la adquisición de nuevas habilidades y el desarrollo de actividades motoras que ya estaban aprendidas (como ya se mencionó), área que se encuentra seriamente afectada en la enfermedad de Parkinson, lo que se evidencia en la alta demanda atencional que requieren los pacientes con EP para desarrollar actividades motoras (Peter Redgrave et al, 2010) (Karin Foerde y Daphna Shohamy, 2011). No se conoce con claridad como la DBS afecta esta red; Estas son las razones por las cuales se puede pensar que esta intervención quirúrgica puede interferir en el aprendizaje motor, basado en los estudios realizados con Levodopa que muestran que asociado a su toma se presenta un deterioro de la capacidad de adquirir nuevas habilidades y en las modificaciones de la red sensorio motora que genera que los pacientes con EP presenten un deterioro del control automático. En este estudio se quiere profundizar en los cambios que probablemente tenga la DBS sobre el aprendizaje motor en los pacientes con la Enfermedad de Parkinson, para poder dar un primer paso para conocer los efectos de esta intervención sobre la adquisición de nuevas habilidades motoras en esta patología, entendiendo para este trabajo el aprendizaje motor como la capacidad de adquirir, mejorar y mantener una habilidad motora, medida en términos de precisión y velocidad del movimiento (Robert M. Hardwick et al, 2013)(Lisa M. Muratori et al, 2014).

1.1.3 Aprendizaje Motor

El Aprendizaje Motor (AM), es la capacidad de adquirir un patrón de movimiento, mejorarlo, realizarlo con mayor precisión y rapidez que antes (Jörn Diedrichsen and Katja Kornysheva 2017) (Marinelli Lucio., et.al, 2017). Los cambios en la relación entre el tiempo y la precisión son considerados como los distintivos del aprendizaje motor, la capacidad de aprender nuevas secuencias motoras se considera esencial para la realización de actividades de la vida diaria ya que en su mayoría estas se basan en la suma habilidades motoras simples (Sarah Nadine Meissner, et.al, 2018)

El AM es la construcción de componentes tanto implícitos como explícitos. El aprendizaje implícito hace referencia a lo no declarativo, procesal, incluye la formación de hábitos y habilidades motoras; los componentes explícitos hace referencia al aprendizaje consciente y declarativo, con memoria generada a través de los hechos y eventos que se pueden expresar a través del recuerdo. El AM requiere tanto de aprendizaje implícito como explícito ya que muchas de las acciones se pueden describir y muchas dependen de información verbal y visual pero por más detallada que sea esta información no garantiza el éxito en la tarea motora (Marinelli Lucio., et.al, 2017).

Se han definido tres etapas del aprendizaje motor la primera etapa es la denominada **cognitiva**, hace referencia al aprendizaje declarativo donde se describe, interpretan las instrucciones verbales y se planifica el movimiento, la duración de esta etapa varía según el tipo de tarea y experiencia motora de quien la realiza, el tiempo de esta etapa puede durar de minutos a horas, la activación es dada por la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza parietal inferior y el cerebelo que se asocian con la parte anterior del cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen anterior); la **segunda etapa es denominada motora** es la etapa de refinamiento motor con cambios pequeños y lentos que pueden durar de días a meses según el tipo de tarea, implica un aprendizaje implícito donde se activan las áreas motoras somato sensoriales, suplementarias (SMA) y áreas pre-motoras, estas últimas generan enlace entre SMA, el putamen posterior (que se asocia con el mejoramiento de una tarea) y cerebelo, estas reciben la recompensa de dopamina y facilitan el aprendizaje. Durante la fase motora disminuye la activación de la vía cognitiva y aumenta la motora es decir la activación de la corteza pre frontal dorsolateral,

la activación de la corteza somato-sensorial y suplementaria (SMA) se presenta desde etapas iniciales pero es mayor en intermedias para favorecer el relevo a etapa motora; el precuneus, que es también activo en fases intermedias, se cree que su activación podría ayudar a recuperar la secuencia y su actividad estaría en la fase declarativa (Marinelli Lucio., et.al, 2017). La **tercera etapa o autónoma** la tarea se ha vuelto automática, es decir se puede realizar con pocos recursos atencionales y menos interferencia de otras actividades simultáneas, se establece una asociación directa de condición acción y puede ser activada por señales implícitamente. El rendimiento en esta etapa es más rápido, sin esfuerzo, preciso, sin tener una conciencia clara de su ejecución, lo cual hace que el sistema sea más eficiente permitiendo realizar actividades sin mayor activación atencional (Marinelli Lucio., et.al, 2017).

El aprendizaje motor en la enfermedad de Parkinson aun no es del todo clara, sin embargo, se plantea que en la EP se presenta una disminución en la retención de las habilidades recién aprendidas, incluso en las primeras etapas de la enfermedad donde se presenta un deterioro en el aprendizaje motor secundario al déficit estriato-frontal característico de esta patología, que pese al tratamiento farmacológico con levodopa no se logra suplir esta deficiencia, incluso múltiples investigaciones plantean que la levodopa puede llegar tener efectos adversos sobre memoria de trabajo y atención, estudios con animales han demostrado que tanto la estimulación excesiva como la insuficiente de los receptores de dopamina en la corteza pre frontal dorsolateral pueden alterar la función de la memoria de trabajo y de atención; estudios con PET también han mostrado una marcada reducción de en la activación en la corteza pre frontal dorsolateral ante la ingesta de levodopa (Tao Wu., Mark Hallett., Piu Chan. 2015).

Tao Wu., Mark Hallett., Piu Chan. (2015), presentan en su investigación una relación entre la EP y la automatización motora observando que se presenta en la EP una mayor activación de múltiples áreas tal como lo son corteza prefrontal, dorsolateral, corteza premotora, corteza parietal y cerebelo en comparación con personas sanas durante la ejecución de movimientos automáticos, lo que podría ser un mecanismo de compensación a la disfunción de los ganglios basales, también observaron menor conectividad efectiva entre las áreas motoras que están asociadas con la producción de movimientos automáticos, con una menor actividad del putamen posterior, dicha

actividad no mejora durante el procesamiento automático, incluso reduce su actividad en comparación con controles sanos durante la ejecución motora lo cual induce a una falla para adquirir, ejecutar y lograr que una tarea se vuelva automática; por el contrario, la activación en el putamen anterior hacia corteza motora fue mayor que en los controles esto sugiere que la pérdida de neuronas dopaminérgicas puede desencadenar el brote colateral de neuronas residuales y por lo tanto ahorró fibras dopaminérgicas y el putamen anterior puede compensar el grave agotamiento de la dopamina en el putamen posterior ayudando a almacenar y ejecutar programas automáticos como una alternativa esto podría indicar del uso de atención para superar el déficit en control automático en la EP.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Describir los cambios del aprendizaje motor durante la realización de tres tareas motoras, en pacientes con la Enfermedad de Parkinson intervenidos con la cirugía de estimulación cerebral profunda, versus pacientes con la enfermedad que no han sido intervenidos quirúrgicamente y un grupo control de personal potencialmente sanas.

2.2 Objetivos Específicos

- Desarrollar un protocolo de evaluación y entrenamiento motor para evaluar los cambios en la precisión, velocidad de movimiento y distribución de la carga.
- Evaluar los efectos sobre la precisión, velocidad de movimiento y distribución en la carga en los tres grupos poblacionales.
- Analizar los datos de la evaluación entrenamiento y los posibles cambios que se puedan presentar en los tres grupos poblacionales.

Objetivo Específico 1: Desarrollar un protocolo de evaluación y entrenamiento motor para evaluar los cambios en la precisión y velocidad de movimiento en pacientes con la enfermedad de Parkinson, con y sin cirugía de estimulación cerebral profunda y grupo de personas potencialmente sanas que se encuentren en rango de edad de personas con Parkinson.

Metodología

- Desarrollar una evaluación de la población.
- Desarrollar un programa de entrenamiento motor.

Actividades

a) Realizar una convocatoria de sujetos para el desarrollo del estudio.

- El grupo podrá estar integrados por:

Pacientes diagnosticados con la Enfermedad de Parkinson, con y sin cirugía de estimulación cerebral profunda y grupo de personas potencialmente sanas que se encuentren en rango de edad de personas con Parkinson.

b) Construir un protocolo de valoración.

- Se desarrollara una evaluación general, que se compone de anamnesis, Test de Webster (*ANEXO A.*) y la confirmación del diagnóstico según el criterio del banco de cerebros del Reino Unido. (*ANEXO B.*)
- Se aplicaran tres pruebas que serán estándar para la población quienes tendrán que practicar durante 2 semanas cumpliendo ocho sesiones de entrenamiento (Avi Karni et al,1998), para evaluar el aprendizaje motor que en este trabajo será entendido como los cambios en la velocidad, precisión del movimiento

c) Desarrollo del programa de entrenamiento motor.

Análisis y estrategias de disminución de riesgos

Riesgo 1: Población insuficiente para obtener significancia estadística.

- Plan a): Realizar una convocatoria abierta a grupos de investigación en trastornos de movimiento, fundaciones de la Enfermedad de Parkinson y grupos de neurocirugía.
- Plan b): Usar una medida estadística con sensibilidad para análisis en muestras pequeñas.

Riesgo 2: Pérdida de la información obtenida de los pacientes.

- Plan A: Guardar la información en diferentes dispositivos de almacenamiento para contar con diferentes copias de seguridad.
- Plan B: Volver a llamar a los pacientes para una nueva valoración.

Objetivo Especifico 2: Establecer y caracterizar los efectos sobre la precisión y velocidad de movimiento, en pacientes con la Enfermedad de Parkinson en los dos grupos con y sin cirugía de estimulación cerebral profunda y controles potencialmente sanos

Metodología

- Sistematización de los datos obtenidos de los pacientes.
- Establecer cambios en el aprendizaje motor en los pacientes del estudio.

Actividades

- a) Organizar los datos obtenidos de los pacientes.
- b) Determinar características de los datos obtenidos de los pacientes.

Análisis y estrategias de disminución de riesgos

Riesgo 1: Inasistencia por parte de los sujetos del estudio que generen vacíos en la información

- Plan A: Tener control constante de población.
- Plan B: Brindar comodidad en horarios de atención.

Riesgo 2: Perdida de los registros de seguimiento.

- Plan A: Guardar la información en dispositivos de almacenamiento de copia de seguridad.
- Plan B: Realizar grabación total de las pruebas realizadas que permita el análisis y control de datos.

Objetivo Especifico 3: Analizar los datos de la evaluación, entrenamiento y los posibles efectos producidos por la cirugía de estimulación cerebral profunda sobre el aprendizaje motor en los pacientes con la Enfermedad de Parkinson.

Metodología

Evaluación y comparación de resultados obtenidos.

Actividades

- a) Análisis de desempeño motor con software de análisis de movimiento.
- b) Determinar la relación fisiológica de los datos obtenidos.
- c) Determinar test estadísticos que permitan la comparación en los tres grupos poblacionales

d) Análisis estadístico, que permita hacer un análisis de los datos en el tiempo.

e) Entrega de Proyecto y del documento de tesis.

Análisis y estrategias de disminución de riesgos

Riesgo 1: Poca precisión de datos obtenidos.

- Plan A: Llevar registro detallado actividades realizadas a diario.
- Plan B: Ajustar parámetros del método de intervención.

Riesgo 2: El proyecto no sea completado dentro del tiempo establecido.

- Plan A: Planificación de un nuevo horario para las actividades a realizar.
- Plan B: Organización y priorización de objetivos de trabajo.

3. Marco Metodológico

3.1 Diseño

La presente investigación es un estudio cuasi-experimental ya que no se presenta una aleatorización de los integrantes del estudio o de las pruebas realizadas. Se utiliza una estrategia transversal comparativa antes y después.

3.2 Muestra

La muestra se realiza a conveniencia y se está distribuida así: 8 con la enfermedad de Parkinson y cirugía de estimulación cerebral profunda (Grupo 1), 8 con la enfermedad de Parkinson sin cirugía pero con fluctuaciones motoras (Grupo 2) y 8 personas potencialmente sanas (Grupo 3), todos los participantes estuvieron dentro de un mismo rango de edad.

3.3 Participantes

Selección de Muestra

Se realizó una selección a conveniencia de la población quienes están en un rango de edad 40 a 85 años. Se hizo una convocatoria pública abierta usando redes sociales de la Fundación Nacional Esperanza contra el Parkinson Colombia y la clínica de Desordenes de movimiento de la Universidad Nacional de Colombia.

Criterios de Inclusión:

- Firma del consentimiento informado. (ANEXO C.)
- Ser mayor de edad
- Presentar disponibilidad de una hora diaria aproximadamente durante dos semanas consecutivas para la toma de datos.
- No tener limitaciones físicas y/o sensoriales que puedan interferir en la realización de las pruebas.

- Para los grupos de personas con enfermedad de Parkinson con y sin cirugía de estimulación cerebral profunda, se solicitó copia de historia clínica de neurología para confirmar el diagnóstico definido según los criterios del banco de cerebros del Reino Unido. (ANEXO B.)

Criterios de Exclusión:

- Inasistencia o falta en regularidad para toma de datos
- Pacientes con limitaciones motoras y/o neurológicas diferentes a la enfermedad de Parkinson que dificulten el aprendizaje motor, tales como déficit cognitivo, paresia, amputaciones, trastornos sensitivos, enfermedad cardíaca o respiratoria grave, enfermedad de Huntington, tumor cerebral, hematoma subdural, esclerosis múltiple, epilepsia, parálisis supranuclear progresiva, entre otras), presencia de episodio depresivo o trastorno de depresión mayor, distimia, enfermedades con implicación clínica significativa como déficit de vitamina B12, enfermedades infecciosas como sífilis, infección por VIH, insuficiencia renal, enfermedad hepática, abuso previo o actual de drogas.
- Enfermedad de Parkinson grave que genere pérdida de autonomía motora ó deterioro cognitivo.

3.4 Recolección de Datos

3.4.1 Evaluación

Los pacientes fueron evaluados en el servicio de Fisioterapia de la Fundación liga central contra la epilepsia en la ciudad de Bogotá, en junio de 2018 a junio 2019, donde se realizó la evaluación que fue consignada bajo un formato estándar de recolección de datos avalado por el Neurólogo especialista en desórdenes de movimiento (William Fernández Escobar) (ANEXO D.). Este formato consta de datos personales, datos de identificación, edad e historia clínica que incluye:

- Enfermedad actual
- Tiempo de evolución

- Tratamiento recibido
- Antecedentes personales y familiares

También, se aplicó el test de Webster y minimal, después se realizó la lectura del consentimiento informado y la aplicación de protocolo que se basa en las tres pruebas de aprendizaje motor realizadas en el estudio publicado por E.D. Anderson et al, (2014) que incluye test de trazado en el espejo o de whipple, actividad distribución de carga en miembros inferiores y coordinación punto a punto, dichas tareas se realizaron durante dos semanas hasta completar 8 sesiones de entrenamiento, la duración de entrenamiento variaba en cada participante de acuerdo a su destreza motora el tiempo fluctuó de 1 a 2 horas en cada sesión, no se limitó el tiempo y se permitió realizar dos actividades de entrenamiento inicial en cada prueba, todas las pruebas fueron guiadas y acompañadas por un profesional de salud. Ninguno de los participantes recibió proceso terapéutico o de entrenamiento motor durante la realización de las pruebas.

Para la realización de las pruebas se dieron indicaciones diarias a los dos grupos de personas con enfermedad de Parkinson, en donde se les indico que debían consumir una dosis según lo indicado por el neurólogo tratante del medicamento (levodopa y derivados) para tratar síntomas de la enfermedad, 60 min antes a la realización de las pruebas; para garantizar esto se enviaron recordatorios vía WhatsApp, pero cuando no se realizó notificación por este medio, se lleva a cabo llamada telefónica horas antes de iniciar el protocolo. Se confirma verbalmente la hora de última dosis de levodopa con el fin de que todos los participantes estuvieran en estadio ON en momento de realizar las pruebas.

3.5 Protocolo de Aprendizaje Motor

3.5.1 Prueba de Dedo – Nariz

La prueba dedo nariz mide la precisión y velocidad de movimiento. Es comúnmente usada en la clínica durante la evaluación neurológica para medir la bradicinesia, progresión de la enfermedad de Parkinson, la respuesta a un fármaco o al tratamiento

quirúrgico, de igual forma también es utilizada en investigación como una medida del rendimiento motor. (Nutt Jhon, et.al, 2000) (E.D. Anderson et. al, 2014).

La prueba se realizó con el sujeto en posición sedente donde se le pidió que tocara con su dedo índice la punta de su nariz y llevara su dedo hacia la punta del dedo índice del evaluador que se encontraba a 20 cm de distancia. Se le pidió al paciente que repitiera este movimiento lo más rápido y preciso posible durante 30 segundos, se realizaron tres ensayos iniciales que no se tuvieron en cuenta para la toma de datos, la prueba se realizó con ambas manos, el evaluador llevaba un contador en mano para hacer un registro más preciso de la información. La velocidad de ejecución fue la suma de repeticiones en 30 segundos, la precisión se midió por número de toques en el blanco no se tuvieron en cuenta las repeticiones cuando no llegaba a hacer el contacto, se ejecutaron 5 repeticiones con movimiento alternante en cada mano y con un periodo de descanso de 3 minutos en cada serie, esto se repitió durante las ocho sesiones del protocolo.

3.5.2 Test de Trazado en Espejo de Whipple

Durante la realización del protocolo de aprendizaje motor se utilizó el test de trazado en espejo o whipple, este es un instrumento que se usa tanto en clínica como en investigación para medir procesos que implican aprendizaje, coordinación y habilidades tanto manuales como perceptuales, siendo un indicador de precisión y velocidad de movimiento frente a la adaptación viso perceptual (Nutt Jhon, et.al, 2000) (E.D. Anderson et. al, 2014). Este test consiste en realizar el trazado de una figura con el uso de un punzón o lápiz, la figura está ubicada sobre un tablero apoyado en la mesa de trabajo, la imagen es vista desde un espejo que se encuentra perpendicular al tablero, este se puede ubicar ligeramente adelante o atrás para permitir una buena visión de la figura, se ocluye la visión directa de la imagen con el uso de una pantalla opaca que se encuentra mantenida por el mecanismo de soporte del tablero, así que la figura se ve reflejada en el espejo, esto genera una inversión de la imagen. El sujeto debe realizar el trazado de la figura sin salir de los bordes de la imagen dichos bordes presentaban una distancia de un centímetro entre cada línea permitiendo que se realizara el trazado en medio.

Se permitió el entrenamiento de la realización de la figura en tres oportunidades, en la primera de estas el movimiento fue guiado por el evaluador posterior a estos ensayos, se realizaron cinco repeticiones de la prueba esta se debía ejecutar con la mano dominante pidiéndole al sujeto que observara la imagen en el espejo y realizara el trazado de la imagen sin salir de las líneas de borde en el menor tiempo posible, se tuvo en cuenta el número de errores al salir de las líneas de referencia del trazado y el tiempo de ejecución no se limitó, se dio uno a tres minutos de descanso entre cada repetición.

3.5.3 Prueba de Equilibrio – Tráferencia de Carga

Uno signos clásicos de la enfermedad de Parkinson es el deterioro a nivel del equilibrio, siendo las caídas una de las principales causas de morbilidad a medida que esta patología progresa, si bien el tratamiento farmacológico y quirúrgico pueden llegar a mejorar parcialmente los síntomas motores en EP, las personas con esta patología presentan cinco veces más riesgo de caídas que los adultos mayores sanos (Grimbergen YA, Munneke M, Bloem. 2004), esto se atribuye a alteraciones en la neurotransmisión entre los ganglios basales y centros motores tal como lo son la corteza motora suplementaria y tronco encefálico en la EP (Jessop R.T., Horowicz C. y Dibble L. E. 2006).

Por esto una de las variables a medir en esta investigación fue el equilibrio. Para medir y entrenar el equilibrio se usó la plataforma de Nintendo Wii Balance Board, conectada a un monitor con el fin de generar retroalimentación visual durante la realización de la prueba. La plataforma de Nintendo Wii Balance Board es ampliamente usada en la investigación y la clínica por ser una herramienta de fácil acceso, bajo costo, eficaz para medir y entrenar el equilibrio, esta permite el registro y entrenamiento del centro de presión y distribución de carga entre los miembros inferiores (Stefano Negrini et.al. 2016). La plataforma tiene cuatro transductores de fuerza posicionados simétricamente que miden las presiones verticales aplicadas por una persona de pie a la superficie de apoyo.

En la primera sesión de entrenamiento se creó un usuario para llevar el registro de los datos, se enseñó a cada uno de los participantes y se retroalimentó su uso. Se les indicó a los pacientes debían colocar los pies para garantizar un buen apoyo durante la prueba; de igual forma se retroalimentaron las actividades de forma visual y motora, a través de

la pantalla del ordenador que mostraba los cambios de movimiento ejecutados en tiempo real, también se realizó retroalimentación táctil durante el entrenamiento a través de cambios de movimiento efectuados por evaluador usando como puntos de facilitación el contacto en la espina iliaca anterior superior del usuario.

Los participantes fueron evaluados y entrenados en tres tareas de equilibrio estandarizadas por el software del Nintendo Wii Fit, todas en nivel básico, que fueron visualmente guiadas a través de la retroalimentación de sus movimientos generada en cambios en la presión en los transductores de fuerza mientras transferían su peso corporal entre sus miembros inferiores hacia objetivos predeterminados y se mantenían sobre la plataforma.

La distribución de la carga en la plataforma se representaba visualmente en la pantalla con un círculo de color rojo, representado con el porcentaje de carga en cada miembro inferior al estar de pie en una posición estática sobre la plataforma y se media durante una prueba diaria, de la cual se llevó registro de los resultados durante los ocho días del protocolo, donde también se realizó entrenamiento de la transferencia de carga al alternar su peso durante la realización de tres actividades motoras que implicaban cambios de movimiento y transferencia de carga en los diferentes planos de movimiento, los participantes seguían la representación visual de su movimiento, durante la ejecución de cada una de las actividades, se realizaron dos repeticiones una fue guiada por el evaluador con comandos motores y verbales estandarizados, la otra fue realizada de forma independiente, esto se repitió durante los ocho días de entrenamiento, se proporcionó refuerzo verbal positivo estandarizado en todos los ensayos, para evitar que los participantes experimenten una caída durante la prueba el evaluador siempre estuvo junto al participante como una medida preventiva ante una posible pérdida de equilibrio.

3.6 Análisis Estadístico

Se utilizaron estadísticos descriptivos para las variables poblaciones, clínicas y como base para observar los cambios en cantidades o tiempos relacionados con la ejecución de las pruebas. Para la selección de los métodos estadísticos se realizan estudio de normalidad de los datos por medio de un estudio observacional de la normalidad, el Test de Kolmogorov-Smirnov, el Test de Wilcoxon, Test de Lilliefors y el Test de Barlett. Una

vez determinada la no normalidad de los datos, se establecen que las comparaciones entre grupos se realizan por medio de pruebas no paramétricas usando el Test Kolmogorov-Smirnov y el Test de Kruskal-Wallis (Versión de ANOVA unidireccional para datos no paramétricos). El software utilizado en el análisis estadístico fue MATLAB® 2019 Licenciado Universidad Nacional de Colombia.

3.7 Consideraciones Éticas

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en la Resolución 8430 de octubre 4 de 1993 y debido a que esta investigación se considera de riesgo mínimo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrolla conforme a los siguientes criterios:

- Principios éticos que rigen la investigación: Primacía del ser humano, en la presente investigación no hay intereses que prevalezcan sobre el bienestar del sujeto, este estudio persigue un fin puramente científico y no supone un beneficio directo para los investigadores, ni para otras personas involucradas en el mismo; La participación es voluntaria, de consentimiento libre e informado del sujeto tras recibir información sobre la naturaleza, objetivos, beneficios y/o posibles riesgos que pueda implicar el estudio, el consentimiento podrá ser retirado en cualquier momento, sin que impliquen resultados perjudiciales; Garantía del derecho a la intimidad de los participantes los datos personales u otro dato que comprometa la intimidad de la persona, queda en estricta confidencialidad, y el acceso a los mismos solo se realizará por parte de los investigadores. Competencia del investigador, se realizarán tomas de videos por personas científicamente competentes con la responsabilidad científica y legal para llevarla a cabo, con el fin de tener un registro de las pruebas que desarrollan los sujetos del estudio, entendiendo las consideraciones éticas para el uso de los mismos.

- Obtención de la Información: La información de pruebas de aprendizaje motor serán recolectadas a través de tres tipos diferentes de test. Dos de ellos en posición sedente (sin cambios de posición), donde tendrán que hacer ejercicios manuales de imitación y seguimiento, así como otro test donde estarán de pie en una superficie plana (con un grado mínimo de desplazamiento), siempre en compañía de un profesional de la salud

competente. Finalmente, filmaciones para el registro, así como análisis de movimiento, durante actividades desarrolladas.

- EL presente estudio cuenta con un formato de consentimiento informado, en donde se comenta los aspectos generales del estudio y en forma más específico de la participación, si decide participar, el sujeto, un acompañante y el investigador firman el documento. (Ver Anexo C)

3.7.1 Aprobación del Estudio

El proyecto de tesis y consentimiento informado se encuentra registrado en el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional de Colombia, facultad de Medicina con el acta número 010-134-16, aprobado en la fecha 26/05/2016 y este concepto fue renovado mediante el acta de evaluación número 016-191 del 23 de agosto 2019, el proyecto se llevó a cabo entre 2016 a 2019. Todos los pacientes participaron en el estudio una vez firmado el consentimiento informado en donde se establecen las condiciones, derechos y deberes del paciente durante su participación en la investigación

3.7.2 Confidencialidad

Los nombres, datos personales e historias clínicas de los pacientes permanecen guardados de manera confidencial por parte del grupo de investigación.

4. Resultados

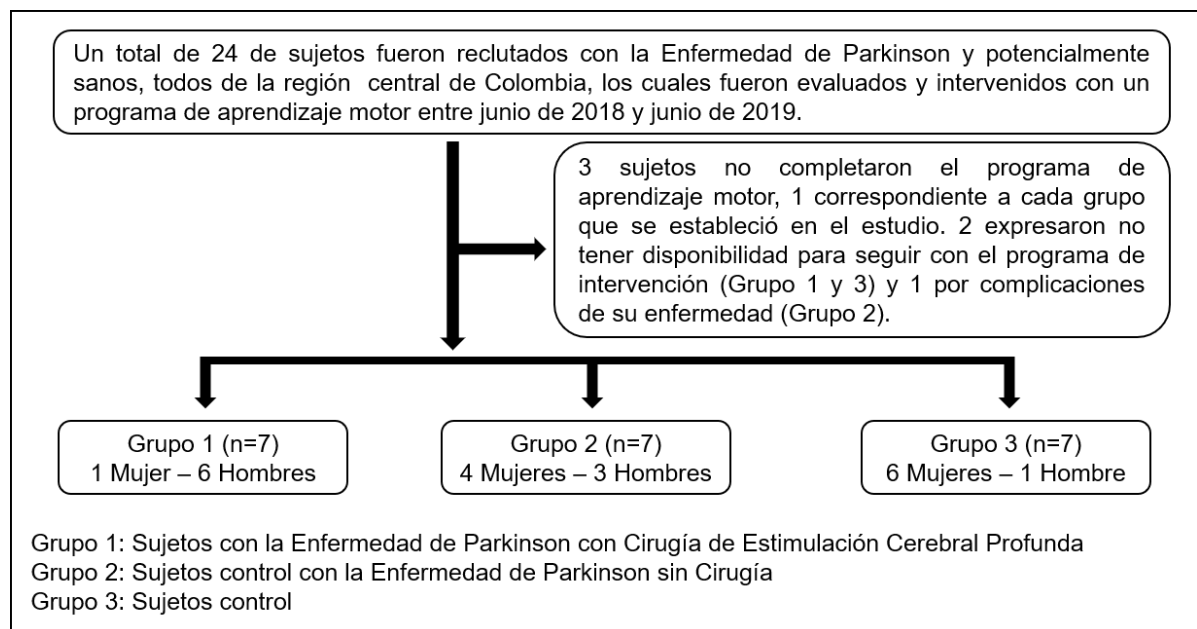
4.1 Población

4.1.1 Características de la Población

Se seleccionaron 21 personas para el estudio, muestra que se seleccionó a conveniencia como se aclaró en la sección de metodología, los cuales fueron divididos en tres grupos:

- a) Grupo 1: Siete sujetos con Parkinson con Cirugía de Estimulación Cerebral Profunda.
- b) Grupo 2: Siete sujetos controles con la Enfermedad de Parkinson Sin Cirugía de Estimulación Cerebral profunda.
- c) Grupo 3: Siete sujetos Controles potencialmente sanos.
- d) Estos grupos fueron definidos una vez se cumplieran los requisitos básicos para estar el estudio, lo cual se puede apreciar en la **Figura 1**.

Figura 1: Selección de la población estudio



La población control tenía una edad promedio $65,3 \pm 11,6$ años y la población con la Enfermedad de Parkinson tenía una edad promedio de $65,7 \pm 9,5$ años, con una duración promedio de la enfermedad de $9,6 \pm 7,9$ años. Los tres grupos presentaron una distribución casi simétrica entre mujeres (11 Sujetos) y hombres (10 sujetos), quienes son oriundos de la región central de Colombia.

4.1.2 Nivel de Compromiso de la población con la Enfermedad de Parkinson

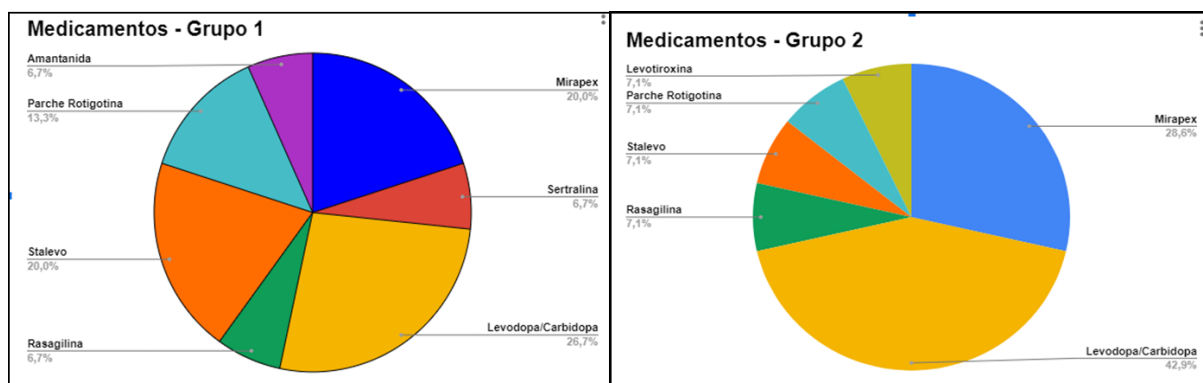
La población con la Enfermedad de Parkinson tiene una evolución 10,6 años en promedio de su condición. El grupo 1 tienen un promedio de 16 años y el grupo 2 de 5,3 años. El grupo 1 tiene un rango de evolución de la enfermedad de entre 8 a 28 años y el grupo 2 tiene un rango de evolución de la enfermedad de entre 1 a 17 años.

Se realizó el test de Webster para comprobar la gravedad de la enfermedad de la población con la Enfermedad de Parkinson. El grupo 1 presenta un rango de puntaje entre 11 a 24, con un promedio de 18,6 lo que ubica a este grupo entre un estado “Enfermedad de Parkinson de gravedad media” y “Enfermedad Parkinson grave”. El grupo 2 presenta un rango de puntaje entre 5 a 22, con un promedio de 12,9 lo que ubica a este grupo entre “Enfermedad de Parkinson leve” y “Enfermedad de Parkinson grave”. También, se evalúa el estado cognitivo por medio del minimal (versión de 30 puntos), el grupo 1 presenta un promedio de 28,9 de puntaje con un mínimo de 26 puntos. El grupo 2 presentan un promedio de 28,1 de puntaje con un mínimo de 23 puntos. El grupo 1, es el grupo con la Enfermedad de Parkinson con Cirugía de Estimulación Cerebral Profunda, el cual cuenta con una con Cirugía de estimulación del núcleo Globo Pálido Interno y seis personas con cirugía de estimulación del núcleo subtalámico, una de estas presenta palidotomía bilateral.

4.1.3 Medicamentos de la población con la Enfermedad de Parkinson

El tratamiento farmacológico de los sujetos con la Enfermedad de Parkinson se presenta en el **Figura 2**, donde se puede observar los medicamentos más comunes que consumen el grupo 1, entre los cuales está la Levodopa/Carbidopa (26,7%), Stalevo (20,0%) y Mirapex (20,0%). El grupo 2, muestran dos medicamentos de consumo principal, los cuales son Levodopa/Carbidopa (42,9%), Mirapex (28,6%)

Figura 2: Medicamentos población con la Enfermedad de Parkinson



4.1.4 Características de la población control sin la Enfermedad de Parkinson

El grupo 3 (Control sin la enfermedad de Parkinson), presenta un rango de edad entre 49 a 82 años, seis personas con 30 puntos en el test de Minimental y una con 29 puntos en test de Minimental (-1 un punto en la categoría “Orientación espacio tiempo - Fecha”) que es la persona con mayor edad. Como se mencionó en criterios de inclusión del estudio las personas de este grupo, no presentaban alteraciones neurológicas u osteomusculares, que afectaran de forma directa o conocida la capacidad de aprender.

4.1.5 Descripción Estadística de la población estudio

Los tres grupos del estudio cuentan con 7 personas, se aplicó un T Student de dos colas para comprobar que las características entre los tres grupos son significativas usando un

nivel de aceptación del 0,05. La **Tabla 1**, compara las características de la población estudio la cual muestra que no se presenta diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los tres grupos ($p=>0,05$), lo que muestra que una similitud aceptable en la edad de los integrantes del estudio. La característica de tiempo de evolución de la enfermedad presenta diferencia significativa entre el grupo 1 y 2 ($p=<0,05$). En el caso de la escala de Webster que es utilizada para medir el compromiso de la Enfermedad de Parkinson y el Minimental el grupo 1 y 2 no presentan diferencias significativas ($p=>0,05$), por lo que el estado de la enfermedad y el cognitivo presentan una similitud aceptable.

Tabla 1: Características de la población estudio y comparación estadística

CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIO						
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	T Test Grupos 1-2	T Test Grupos 3-1	T Test Grupos 1-3
Genero	7 (1 M, 6 H)	7 (4 M, 3 H)	7 (6M, 1H)	N/A	N/A	N/A
Edad	62,9 ± 9,2	65,3 ± 7,9	65,3 ± 10,8	0,2057	0,6723	0,4978
t de evolución Enfermedad	16 ± 6,5	5,3 ± 5,8	N/A	0,0273	N/A	N/A
Webster	18,6 ± 4,1	12,9 ± 5,6	N/A	0,0518	N/A	N/A
Minimental	28,7 ± 1,6	28,1 ± 2,4	30	0,6124	N/A	N/A
Consumo promedio diario de Levodopa	828,6mg/día	750mg/día	N/A	N/A	N/A	N/A

M = Mujeres H = Hombres t = Tiempo

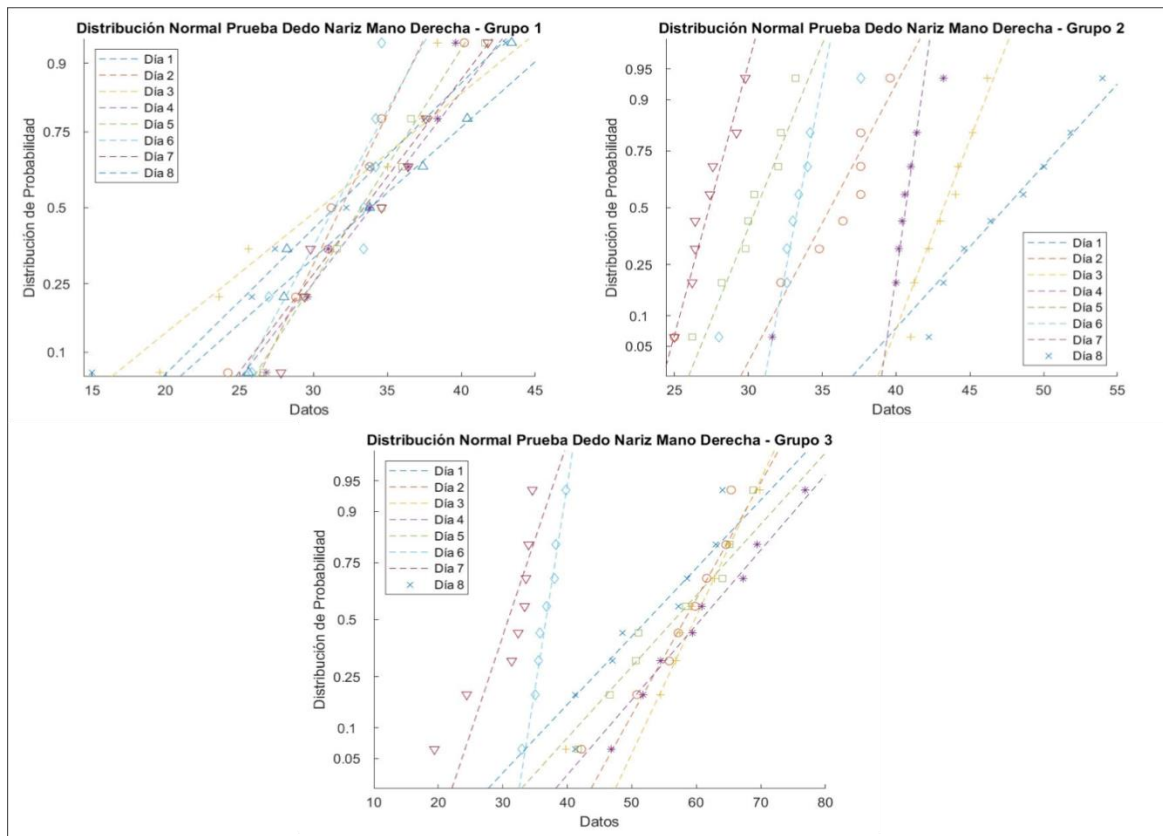
4.2 Análisis de la distribución de probabilidad de los resultados

El aprendizaje motor fue medido en los tres grupos durante dos semanas completando 8 días de entrenamiento, a continuación, se muestra la linealidad y la distribución de probabilidad en cada una de las pruebas que se realizaron, como se mencionó en la sección 3.5 cada prueba del programa de aprendizaje motor está relacionada con una habilidad motora, por lo que se desea mostrar de forma independiente su comportamiento en los tres grupos poblacionales.

4.2.1 Distribución de probabilidad de prueba de Dedo Nariz – Mano Derecha

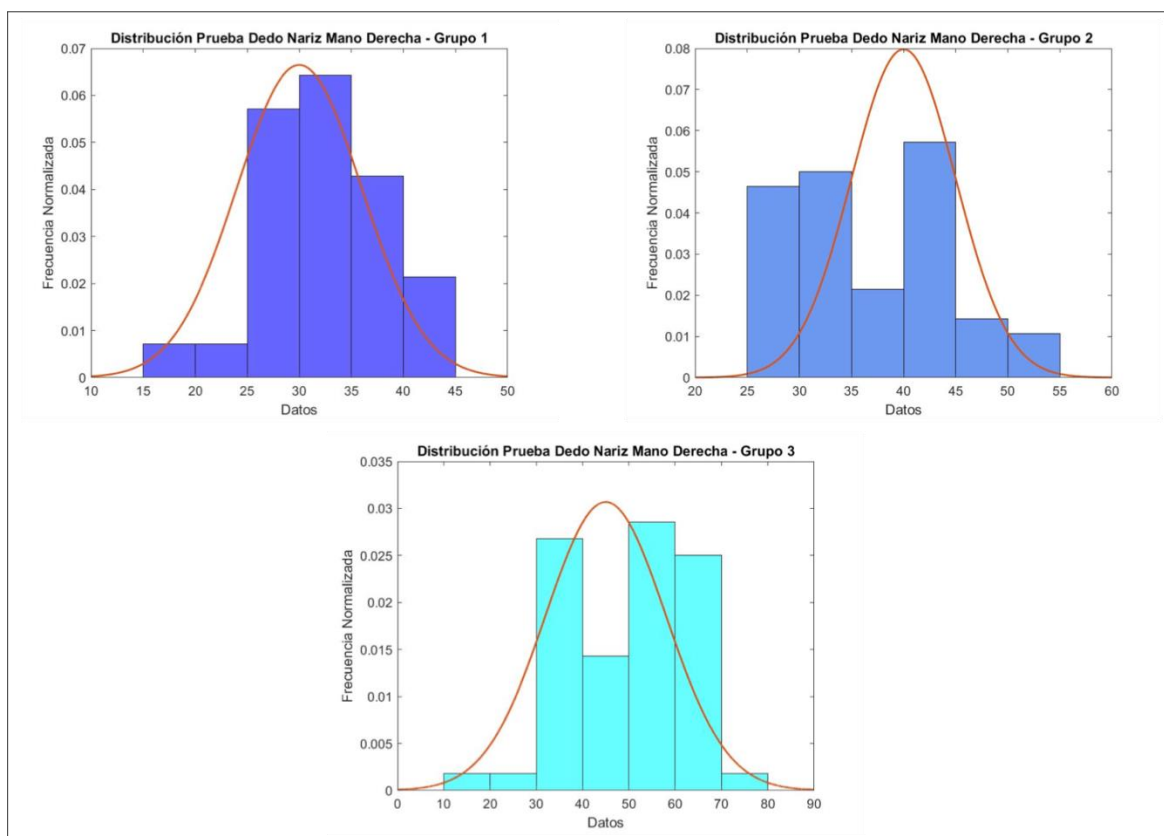
La **Figura 3** muestra que los datos tienden a ajustarse a un comportamiento lineal en los tres grupos para la prueba de dedo nariz (Mano Derecha), incluso si se analiza día a día. El grupo 1, muestra que aumenta el número de contactos que hace, aumenta en cada paciente y cada día, por lo que se muestra una relación fuerte entre realizar la prueba durante cada uno de los días. El grupo 2, aunque muestra diferentes pendientes en comparación con el grupo 1, también muestra una relación lineal, sin embargo, la relación no está fuerte más en los primeros días lo cual se regula en los últimos días del entrenamiento. El grupo 3, también muestra una relación lineal que no es tan fuerte los primeros días, no obstante, se estabiliza y casi todos los participantes después del segundo día tienden a tener el mismo comportamiento de aumento de contactos en la prueba dedo nariz.

Figura 3: Linealidad datos resultados Dedo Nariz – Mano Derecha



Los tres grupos presentan un aumento en el número de contactos al finalizar el programa de aprendizaje. El grupo que presenta unos aumentos más significativos de contactos con la mano derecha es el grupo 3 y como se ve en la **Figura 4** gran cantidad de sus datos se agrupan hacia un gran número de contactos. El grupo 3 es seguido por el grupo 2 en el número, no obstante, muchos de sus datos se agrupan en un número bajo de contactos a diferencia del grupo 1 que se muestra más simétrico (**Figura 4**).

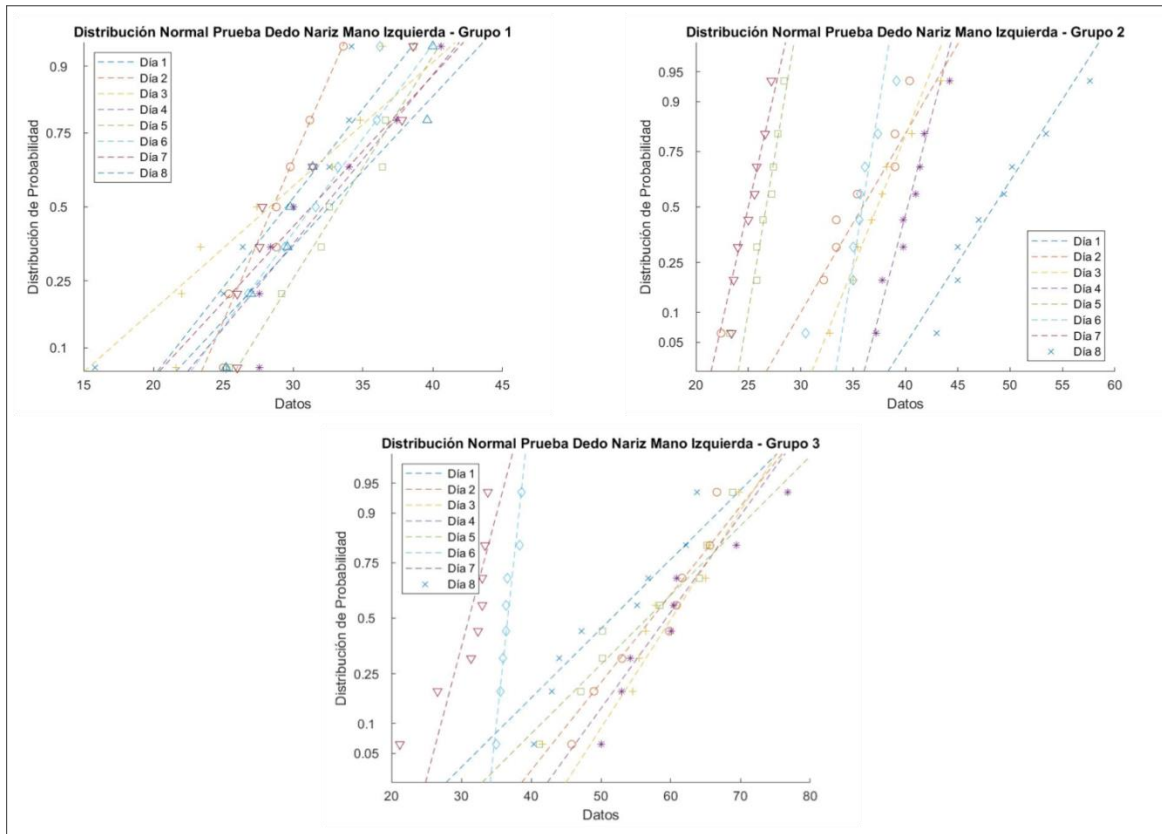
Figura 4: Distribución de Probabilidad resultados Dedo Nariz – Mano Derecha



4.2.2 Distribución de probabilidad de prueba de Dedo Nariz – Mano Izquierda

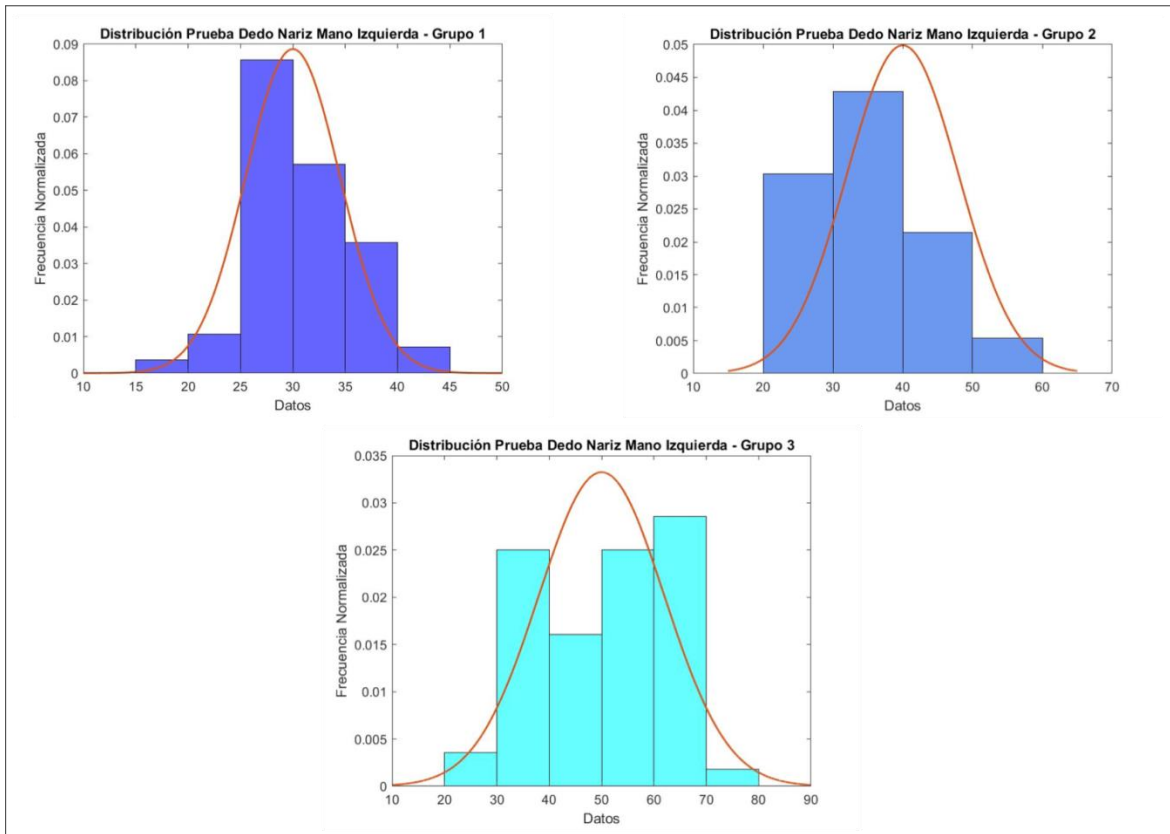
La prueba de dedo Nariz también se hace con la mano izquierda, con el fin de comprobar que el número de aumento de contactos es independiente de la lateralidad o dominancia. La **Figura 5** y **6** muestran cómo se preserva la linealidad del aprendizaje durante los 8 días del programa de aprendizaje, al igual que la falta de simetría en la forma en que aumenta la cantidad de contactos en los tres grupos, mientras el grupo 1 tiene el menor aumento en la cantidad de contactos y el grupo 3 el mayor aumento, el grupo 2 se mantiene en un punto intermedio, con la característica de que los datos se agrupan hacia la tendencia de pocos contactos.

Figura 5: Linealidad datos resultados Dedo Nariz – Mano Izquierda



La **Figura 6** también preserva la tendencia a ausencia de simetría y normalidad en los datos en el aumento del número de contactos al igual que en la mano derecha.

Figura 6: Distribución de Probabilidad resultados Dedo Nariz – Mano Izquierda

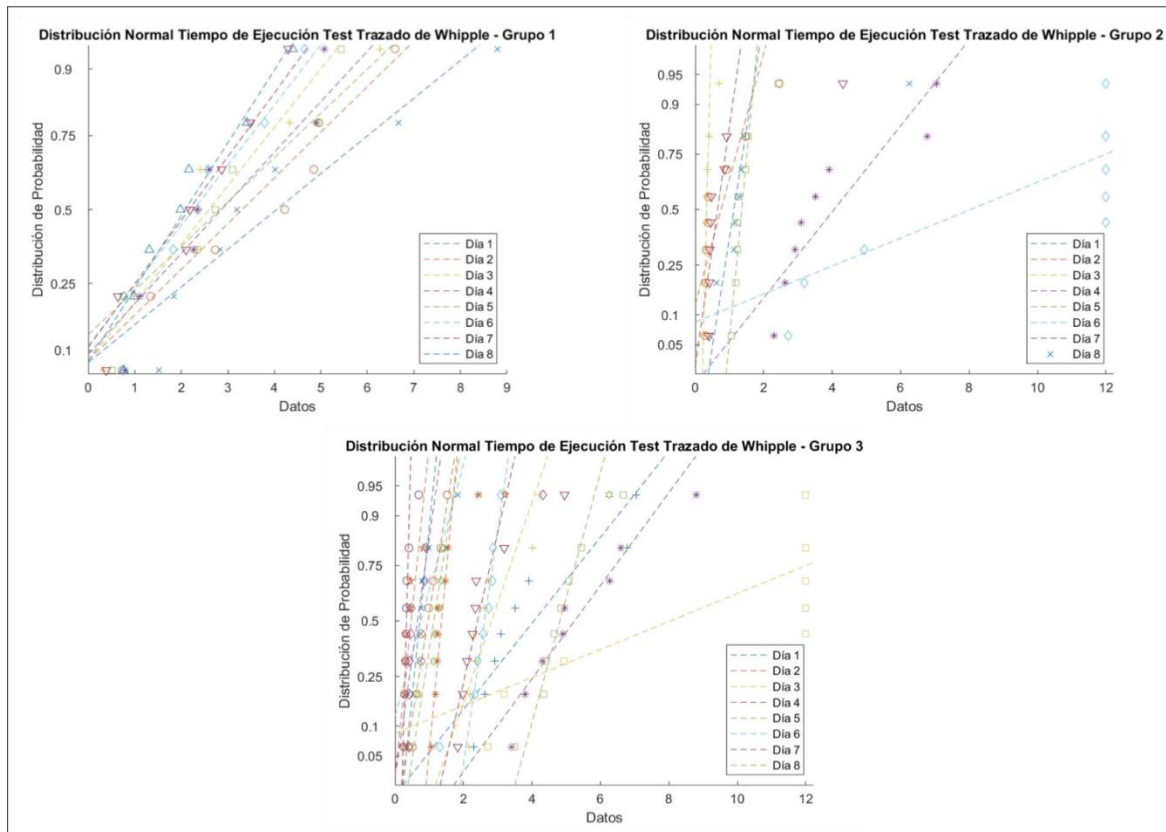


4.2.3 Distribución de probabilidad de Tiempo de Ejecución Test Trazado de Whipple

Como ya se explicó en la prueba el test del trazado de Whipple o de trazado en el espejo, se tuvo en cuenta el tiempo de ejecución y cantidad de errores que presenta mientras se ejecuta. Primero presenta el tiempo de ejecución cada uno de los grupos. La **Figura 7**, muestra en el grupo 1 disminución del tiempo en la ejecución de la prueba con una clara tendencia a la linealidad, por lo que se puede decir que durante el transcurso de los días todos los integrantes de este grupo presentan un comportamiento muy similar. El grupo 2, presenta dos días donde se pierde la linealidad del aprendizaje al final de la primera semana e inicio de la segunda semana, no obstante se puede apreciar la tendencia a disminuir más el tiempo de ejecución que el grupo 1. El grupo 3, presenta un comportamiento similar cuando se analiza la linealidad del aprendizaje, mostrando un día

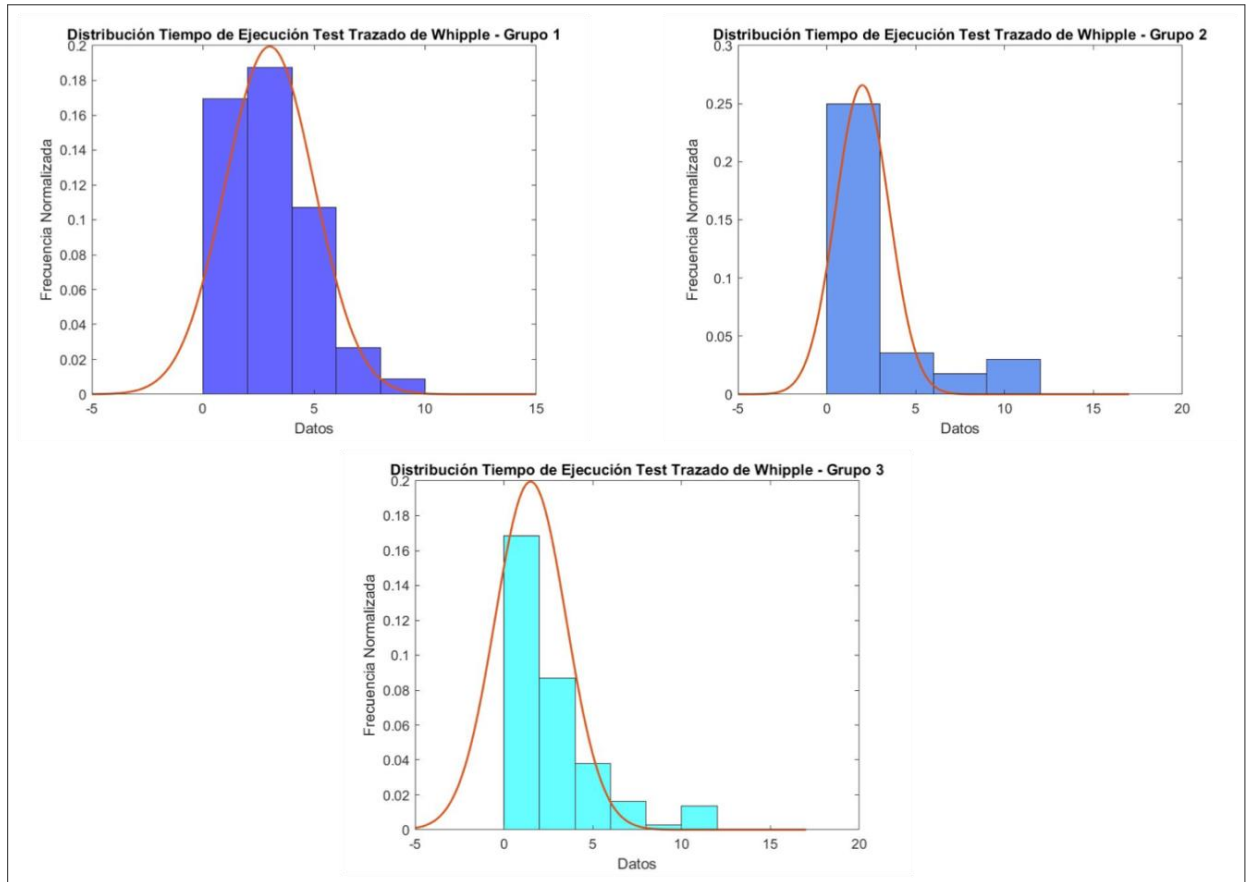
de la primera semana donde los participantes no siguen un patrón claro en la forma en que asimilan la prueba.

Figura 7: Linealidad datos resultados de Tiempo de Ejecución Test Trazado de Whipple



La **Figura 8**, muestra la distribución de probabilidad y disminución el tiempo de ejecución en los tres grupos. El grupo 1 muestra una distribución con tendencia normal que los otros dos grupos e incluso algo de simetría en los datos, lo que puede indicar que la cirugía de estimulación cerebral profunda puede estar relacionado en la organización de cómo aprende esta población, más aun cuando se compara con el grupo 2 que son personas con la EP sin cirugía quienes no muestran un patrón claro de normalidad. El grupo 3, muestra un patrón con una distribución un poco más organizado en la forma en que se aprende a realizar esta prueba.

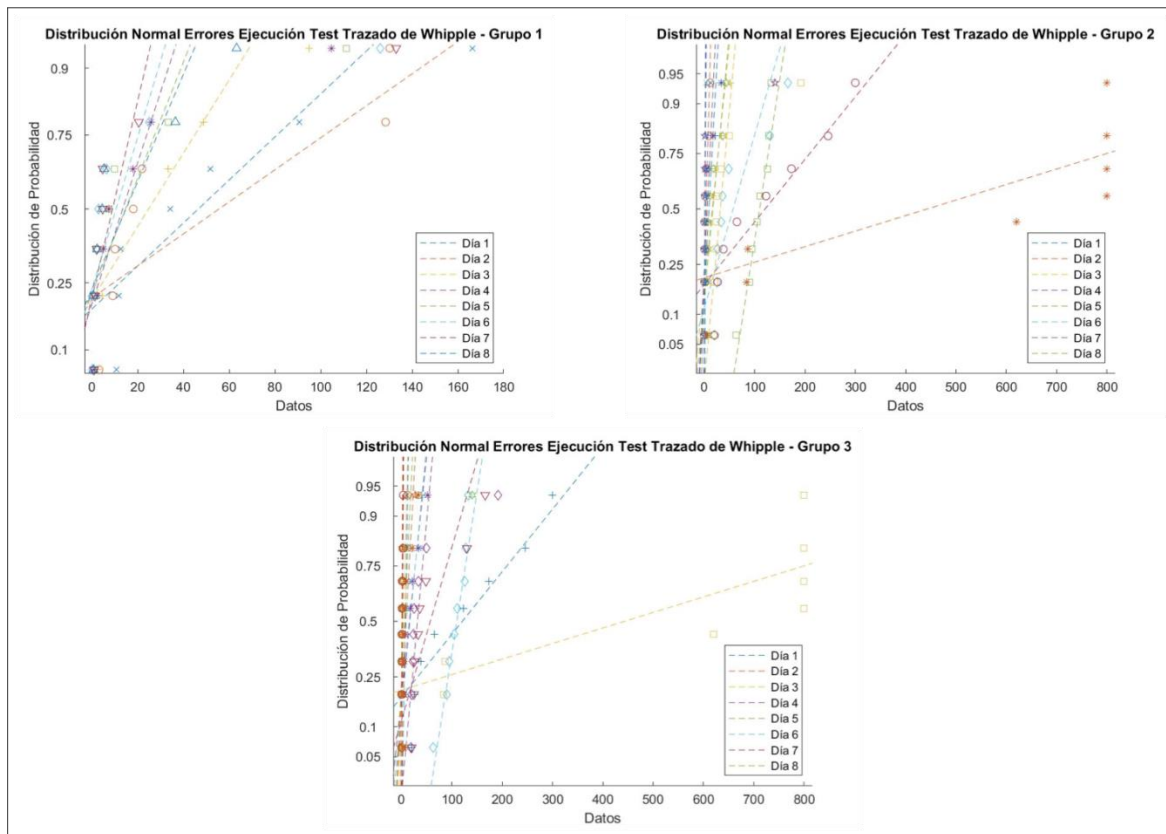
Figura 8: Distribución de Probabilidad resultado de Tiempo de Ejecución Test Trazado de Whipple



4.2.4 Distribución de probabilidad de Errores de Ejecución Test Trazado de Whipple

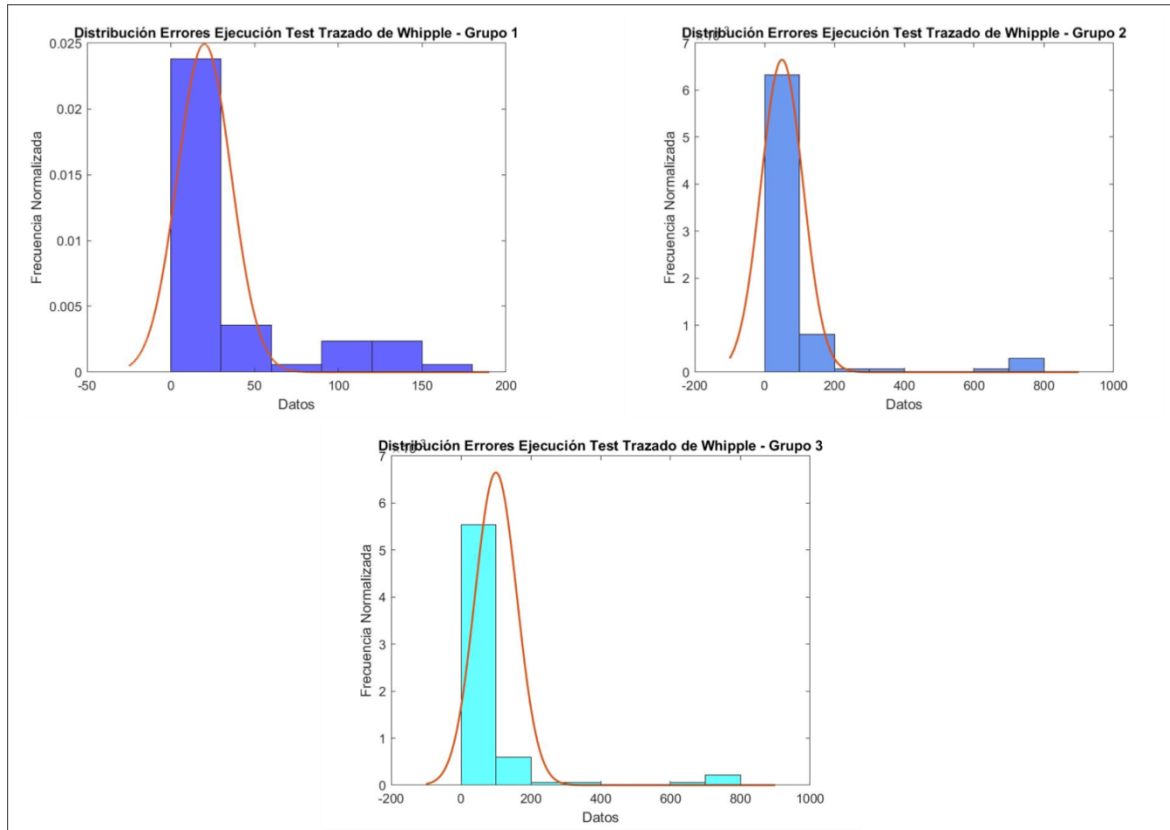
La segunda variable evaluada del Test de Trazado de Whipple es el número de errores durante la ejecución. La **Figura 9** y **10** muestran que en el grupo 1 se presenta una menor tendencia a incrementar el número errores ante la ejecución, incluso al finalizar el programa de intervención y son el grupo que preservan una mayor linealidad de los datos durante las dos semanas de intervención.

Figura 9: Linealidad datos resultados de Errores de Ejecución Test Trazado de Whipple



En la **Figura 10** se muestra la distribución de los datos durante las dos semanas de entrenamiento, esta difiere de las otras graficas de su misma clase en este estudio, ya que las gráficas de esta figura muestra como casi todos los datos se agrupan en una disminución de la cantidad de errores, incluso en el grupo 1 que presentaba mayor normalidad en los datos, aunque sigue siendo evidente que este grupo que es de los sujetos con Cirugía de estimulación cerebral profunda son los que muestran menos errores.

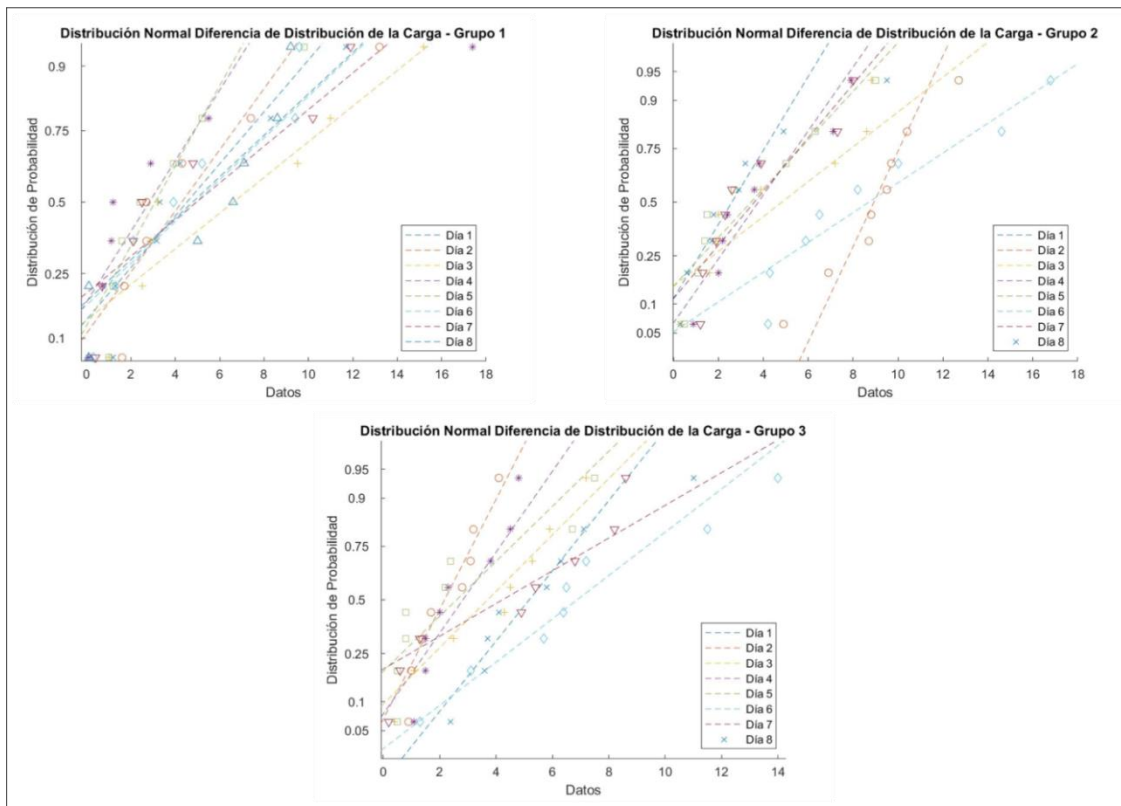
Figura 10: Distribución de Probabilidad resultados de Errores de Ejecución Test Trazado de Whipple



4.2.5 Distribución de probabilidad de Diferencia de Distribución de Carga en miembros inferiores

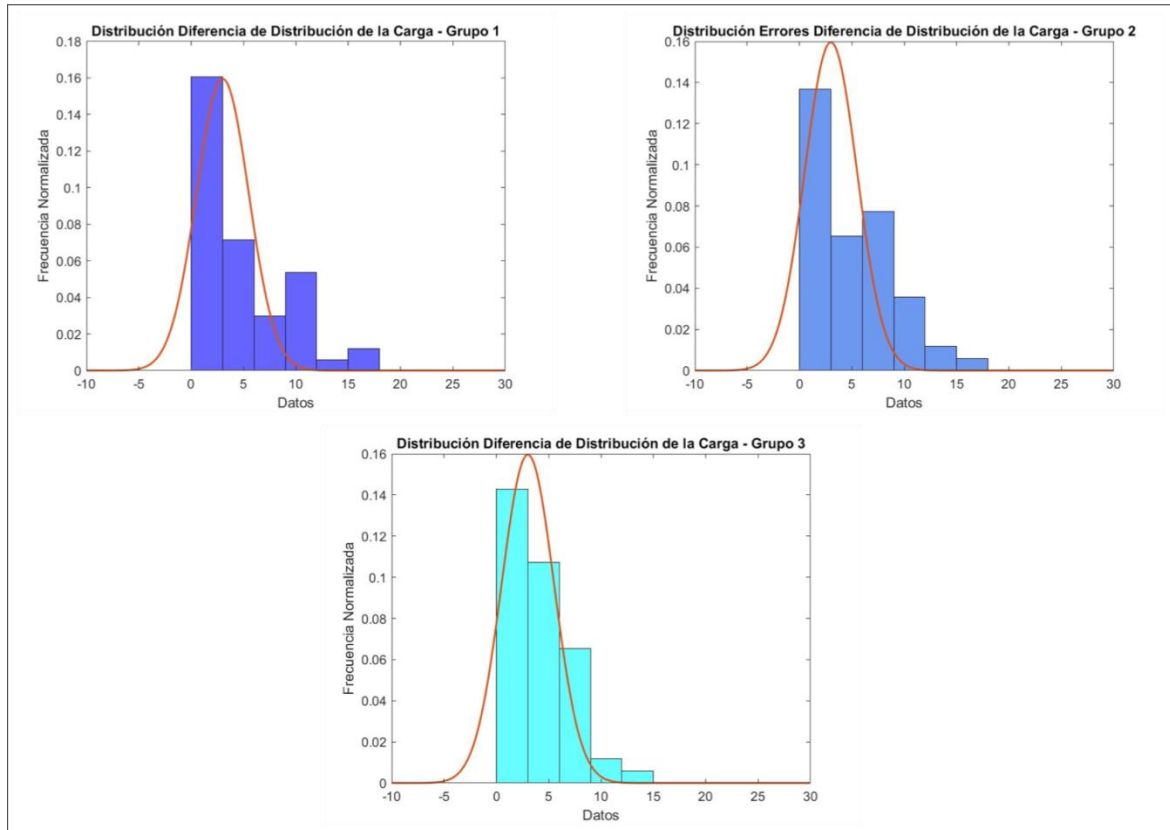
La distribución de la carga muestra como un programa de entrenamiento de balance, hace que la carga entre un miembro inferior y otro sea más simétrico. En la **Figura 11** muestra cómo se presenta el cambio en la distribución de la carga en los tres grupos de este estudio. Aquí se puede observar que a diferencia de las otras pruebas el grupo 1, es que el que presenta menos linealidad de los datos.

Figura 11: Linealidad datos resultados de Diferencia de Distribución de Carga



Esta prueba muestra una similitud en la forma en que se distribuyen los datos entre los 3 grupos, siendo el que presenta una forma más normal el grupo 3, a diferencia de las otras pruebas donde el grupo 1 era el que presentaba una distribución más gaussiana (Figura 12).

Figura 12: Distribución de Probabilidad resultados de Diferencia de Distribución de Carga



4.3 Análisis de resultados

Este trabajo pretende estudiar el comportamiento de tres grupos. El Grupo 1, está compuesto de pacientes con EP y cirugía de estimulación cerebral profunda, seis con estimulación de Núcleo Subtalámico, uno estimulación de Globo Pálido Interno y Palidotomía. El Grupo 2, pacientes con EP. Por último, El Grupo 3 estuvo integrado de personas potencialmente sanas.

La **Tabla 2** muestra por medio de diferentes pruebas, la falta de distribución de probabilidad normal que presentan los resultados de este estudio, por esta razón la evaluación estadística de los datos se realizó por medio de las pruebas no paramétricas “Kolmogorov-Smirnov test 2” y la versión de Anova para datos no paramétricos “Kruskal-Wallis” ambos implementados en el software Matlab 2019, los cuales establecen sus valores de significancia en $p < 0,05$.

Tabla 2: Test para comprobar normalidad de datos, Test de Kolmogorov-Smirnov, Test de Wilcoxon, Test de Lilliefors y Test de Barlett

0= Normalidad 1= No Normalidad	Test de Kolmogorov-Smirnov								
	Comprueban si los datos tienen una distribución normal								
Prueba Motora	R	Prueba Motora	R	Prueba Motora	R	Prueba Motora	r	Prueba Motora	r
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 1	1	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 1	1	Tiempo Test de Whipple Grupo 1	1	Errores Test de Whipple Grupo 1	1	Distribución de Carga Grupo 1	1
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 2	1	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 2	1	Tiempo Test de Whipple Grupo 2	1	Errores Test de Whipple Grupo 2	1	Distribución de Carga Grupo 2	1
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 3	1	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 3	1	Tiempo Test de Whipple Grupo 3	1	Errores Test de Whipple Grupo 3	1	Distribución de Carga Grupo 3	1
0= T Normal 1= T No Normal	Test de Wilcoxon								
	Comprueba si los datos tienen tendencia a 0 (r puede ser un dato entre 0 y 1)								
Prueba Motora	R	Prueba Motora	r	Prueba Motora	R	Prueba Motora	r	Prueba Motora	r
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 1	1	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 1	1	Tiempo Test de Whipple Grupo 1	1	Errores Test de Whipple Grupo 1	1	Distribución de Carga Grupo 1	1
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 2	1	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 2	1	Tiempo Test de Whipple Grupo 2	1	Errores Test de Whipple Grupo 2	1	Distribución de Carga Grupo 2	1
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 3	1	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 3	1	Tiempo Test de Whipple Grupo 3	1	Errores Test de Whipple Grupo 3	1	Distribución de Carga Grupo 3	1
0= Normalidad 1= No Normalidad	Test de Lilliefors								
	Comprueban si los datos están dentro de la familia de las distribuciones normales								
Prueba Motora	R	Prueba Motora	r	Prueba Motora	R	Prueba Motora	r	Prueba Motora	r
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 1	0	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 1	0	Tiempo Test de Whipple Grupo 1	1	Errores Test de Whipple Grupo 1	1	Distribución de Carga Grupo 1	0

Derecha) Grupo 1		(Mano Izquierda) Grupo 1		Whipple Grupo 1		Whipple Grupo 1		Grupo 1	
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 2	0	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 2	0	Tiempo Test de Whipple Grupo 2	1	Errores Test de Whipple Grupo 2	1	Distribución de Carga Grupo 2	1
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 3	0	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 3	0	Tiempo Test de Whipple Grupo 3	1	Errores Test de Whipple Grupo 3	1	Distribución de Carga Grupo 3	1
0= Varianza Diferentes 1= Varianzas iguales	Test de Lilliefors								
	Comprueban si las varianzas son homogéneas								
Prueba Motora	R	Prueba Motora	r	Prueba Motora	R	Prueba Motora	r	Prueba Motora	r
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 1	0	Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 1	1	Tiempo Test de Whipple Grupo 1	0	Errores Test de Whipple Grupo 1	0	Distribución de Carga Grupo 1	0,09
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 2		Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 2		Tiempo Test de Whipple Grupo 2		Errores Test de Whipple Grupo 2		Distribución de Carga Grupo 2	
Prueba Dedo Nariz (Mano Derecha) Grupo 3		Prueba Dedo Nariz (Mano Izquierda) Grupo 3		Tiempo Test de Whipple Grupo 3		Errores Test de Whipple Grupo 3		Distribución de Carga Grupo 3	
r= Resultado Numérico de Prueba Estadística T= Tendencia									

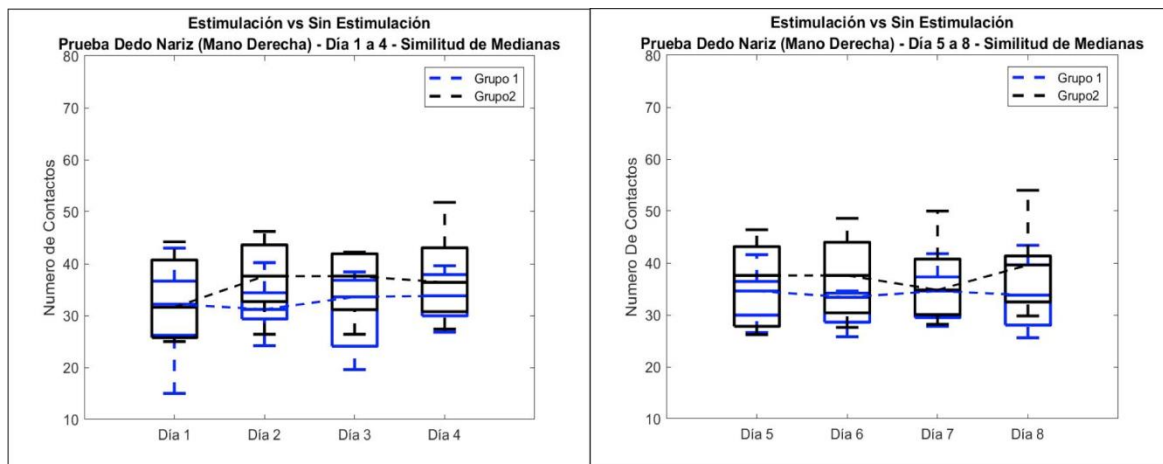
A continuación, se presentará el comportamiento del aprendizaje frente a diferentes tareas.

4.3.1 Prueba de Dedo Nariz – Mano Derecha

La prueba de Dedo Nariz o de precisión mide la cantidad de contactos entre el dedo del evaluador y la nariz del paciente. El Grupo 1 presenta un aumento en el número de contactos en la Semana 1 de 2,97 contactos y en la Semana 2 de 0,06 contactos (3,14 contactos - Aumento de contactos total Semana 1 y 2 Grupo 1), el Grupo 2 presenta un aumento de número de contactos en la Semana 1 de 4,66 contactos y la Semana 2 de

2,4 contactos (5,97 contactos - Aumento de contactos Total Semana 1 y 2 Grupo 2). La **Figura 13** muestra el dato mediano y como se distribuyen el número de contactos por día de los grupos 1 y 2, donde podemos apreciar que el Grupo 2 presenta un número mayor de contactos durante las dos Semanas de entrenamiento, diferencia que se comprueba con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,4232$).

Figura 13: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)



La **Figura 14 y 15** compara a los Grupos 1 y 2 (pacientes con la Enfermedad de Parkinson) y el Grupo 3 (Potencialmente Sanos), donde se puede apreciar que los datos medianos del Grupo 3 siempre se mantienen en un número mayor de contactos durante las dos semanas (10,94 contactos Semana 1 - 5,6 contactos Semana 2 – 19,97 contactos en total durante las dos semanas). El Grupo 2, es el grupo que presenta mayor similitud con el Grupo 3, más aún durante la primera semana. No obstante, cuando se evalúa estadísticamente por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov los tres grupos presentan una similitud estadística ($p=0,0275$ para los Grupos 1 y 2 al compararlo con el Grupo 3).

Figura 14: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 1 y 3 (Comparación de Medianas)

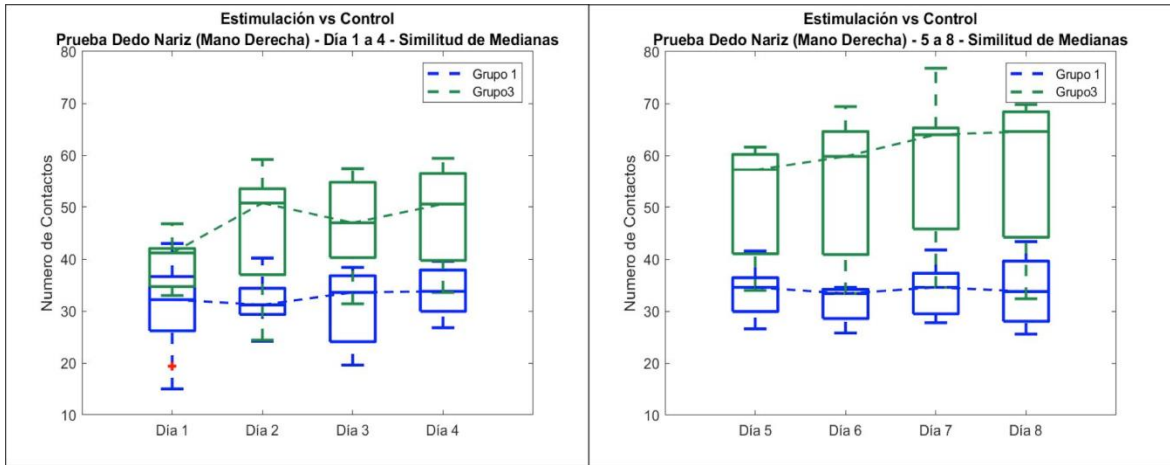
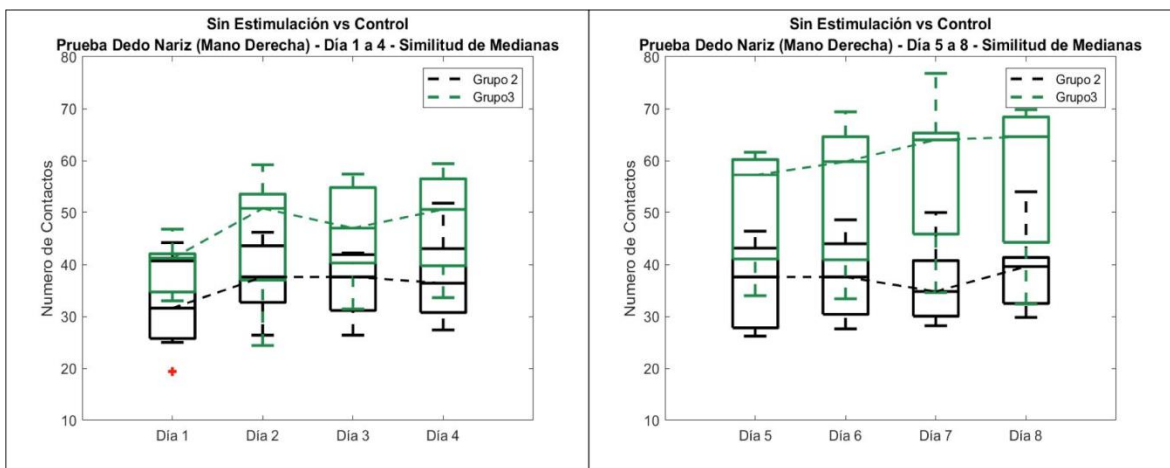
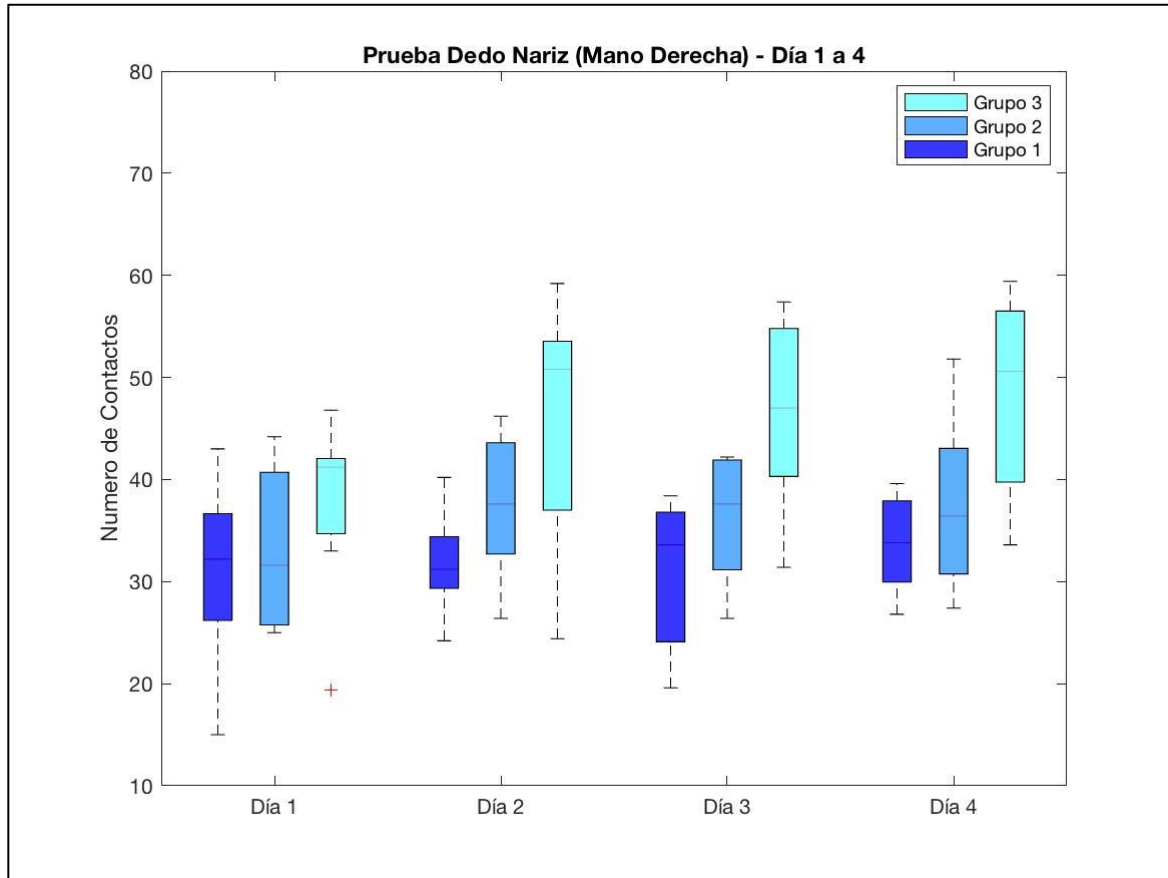


Figura 15: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas)



La **Figura 16** muestra la comparación de las medianas entre los tres grupos durante la primera semana donde se puede apreciar que los grupos presentan una cantidad de contactos similares durante los 4 días de la primera Semana de entrenamiento de aprendizaje motor. El grupo que presenta mayor cantidad de contactos es el Grupo 3 (Aumento del 10,1% en el número de contactos), seguido por el Grupo 2 (Aumento del 6,5% en el número de contactos) y por último el Grupo 1 (Aumento del 6,5% en el número de contactos).

Figura 16: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1)



En la segunda semana de entrenamiento (**Figura 17**), se puede observar la tendencia del Grupo 3 aumentar de forma visible el número de contactos al terminar las sesiones del programa de aprendizaje motor (Aumento en el porcentaje promedio de 3,3% al finalizar la segunda semana y 53,2% en promedio comparado con el primer día de pruebas); aunque por diferentes valores extremos que se pueden apreciar en el Grupo 2 (Aumento en el porcentaje promedio de 4,5% al finalizar la segunda semana y 22,2% en promedio comparado con el primer día de pruebas) y el Grupo 1 (Aumento en el porcentaje promedio de 0,4% al finalizar la segunda semana y 18,3% en promedio comparado con el primer día de pruebas) pueden presentar algo de similitud con el grupo de personas potencialmente sanas. Esto se resalta en la **Figura 18** donde al evaluar los tres grupos durante las dos semanas, no se presentan diferencias significativamente estadísticas.

Figura 17: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Derecha – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2)

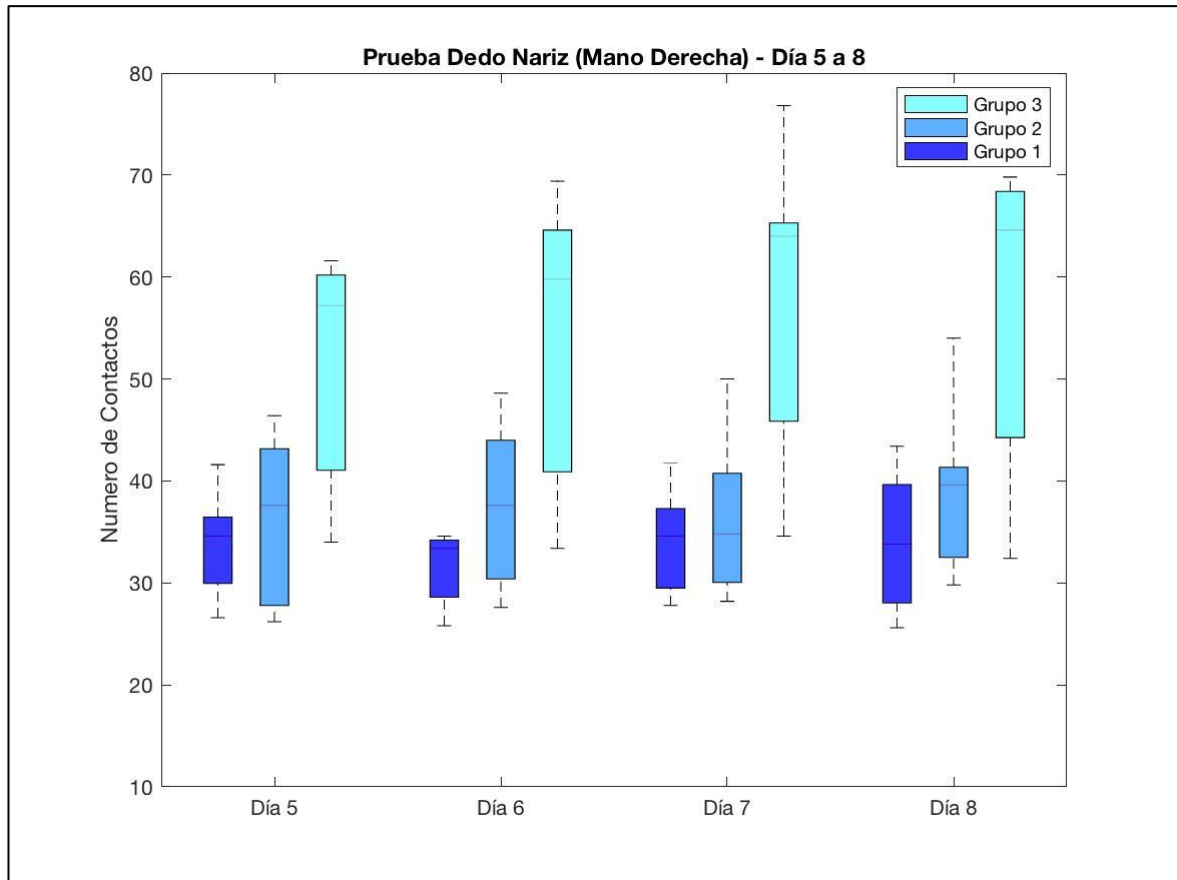


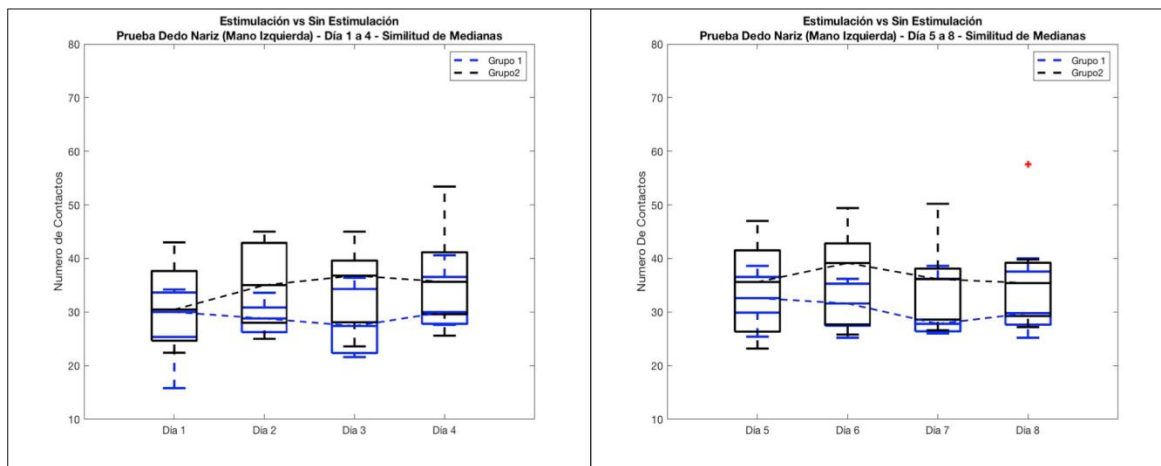
Figura 18: Test de Kruskal-Wallis Para Test de Precisión o de Dedo-Nariz (Mano Derecha)

Kruskal-Wallis ANOVA Table					
Source	SS	df	MS	Chi-sq	Prob>Chi-sq
Columns	288.286	2	144.143	7.49	0.0237
Error	481.714	18	26.762		
Total	770	20			

4.3.2 Prueba de Dedo Nariz – Mano Izquierda

Al evaluar el comportamiento de la precisión de la mano izquierda entre los tres grupos. En promedio el Grupo 1 presenta un aumento en el número de contactos en la Semana 1 de 3,94 contactos y el Semana 2 una disminución de 1,17 contactos (3,94 contactos – Aumento de contactos Total Semana 1 y 2 Grupo 1), el Grupo 2 presenta un aumento de número de contactos en la Semana 1 de 4,97 contactos y la Semana 2 de 1,87 contactos (5,01 contactos - Aumento de contactos Total Semana 1 y 2 Grupo 2). La **Figura 19** muestra el dato mediano y como se distribuyen el número de contactos por día de los grupos 1 y 2, donde al igual que en la medida de precisión de la mano derecha el Grupo 3 presenta un número mayor de contactos durante las dos Semanas de entrenamiento, diferencia que se comprueba con la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,1287$).

Figura 19: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)



La **Figura 20 y 21** compara a los Grupos 1 y 2 (pacientes con la Enfermedad de Parkinson) y el Grupo 3 (Potencialmente Sanos), donde se puede apreciar que los datos medianos del Grupo 3 siempre se mantienen en un número mayor de contactos durante las dos semanas (10,08 contactos Semana 1 - 5,48 contactos Semana 2 – 19,35 contactos en total durante las dos semanas). El Grupo 2, es el grupo que presenta mayor similitud con el Grupo 3, lo que se repite en el caso de esta prueba con la mano derecha. No obstante, cuando se evalúa estadísticamente por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov los tres grupos presentan una similitud estadística ($p=0,0042$ para el caso de la

comparación del Grupos 1 y 3 - $p=0,0275$ para el caso de la comparación del Grupos 2 y 3).

Figura 20: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 1 y 3 (Comparación de Medianas)

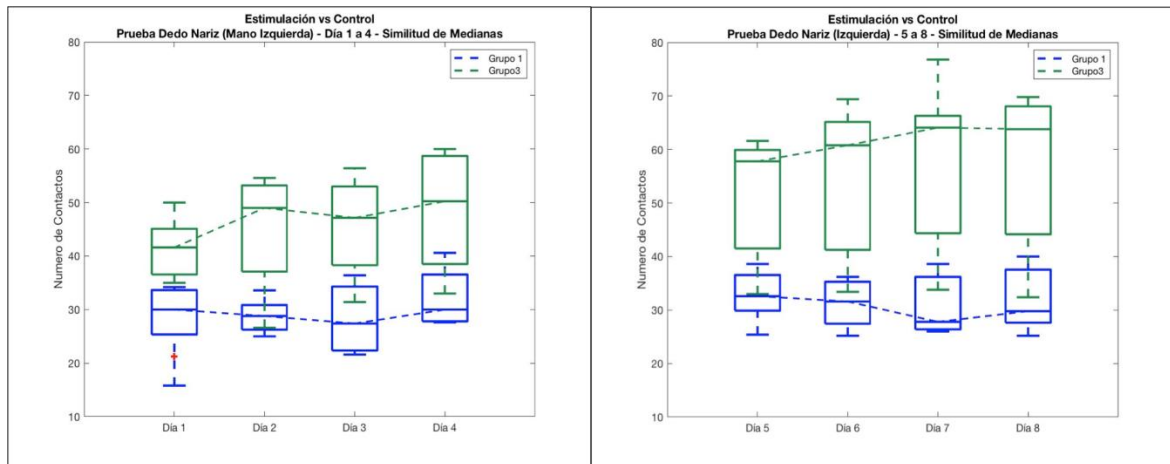
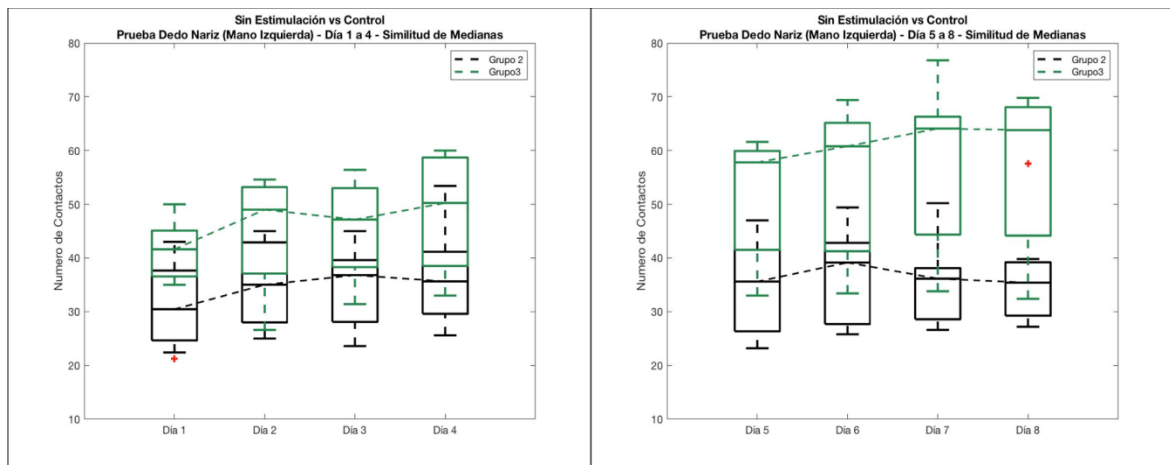


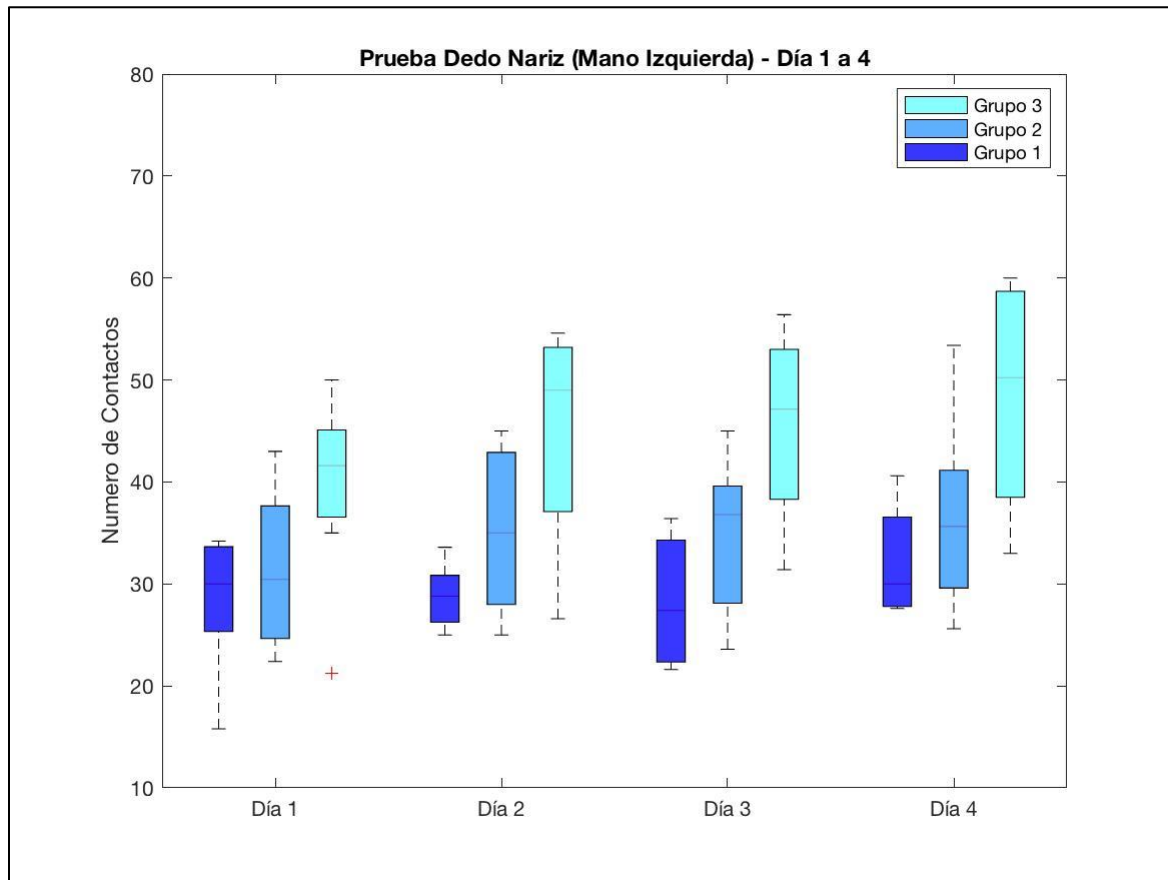
Figura 21: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas)



La **Figura 22** muestra en este caso la comparación de las medianas entre los tres grupos durante la primera semana, donde se puede apreciar que los grupos presentan una cantidad de contactos similares durante los tres primeros días, el último día de la primera semana, se puede observar una clara diferencia en el aumento de contactos del Grupo 3. Este último grupo conformado por personas potencialmente sanas que presentan un aumento de contactos al finalizar la primera semana del 7,5%, seguido por el Grupo 1

quienes aumentan en promedio un 7% el número de contactos y por el ultimo el Grupo 2 quienes aumentan en promedio un 6,1% el número de contactos.

Figura 22: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1)



Durante la segunda semana de entrenamiento de precisión con la mano izquierda (**Figura 23**), se puede apreciar que el Grupo 3 aumenta de forma significativa el número de contactos al terminar las sesiones del programa de aprendizaje motor (Aumento en el porcentaje promedio de 3% al finalizar la segunda semana y 43,5% en promedio comparado con el primer día de pruebas). Los grupos 1 y 2 presentan un menor aumento y similar entre ellos en el número de contactos al finalizar la segunda semana de entrenamiento de aprendizaje motor (Grupo 1 Disminución en el porcentaje promedio de 0,9% al finalizar la segunda semana y 17% en promedio comparado con el primer día de pruebas. Grupo 2 - aumento en el porcentaje promedio de 2% al finalizar la segunda semana y 17,2% en promedio comparado con el primer día de pruebas) Aunque, por lo

que se observa en la **Figura 23** el Grupo 3 se diferencia de los Grupos 1 y 2, la comparación estadística muestra una similitud con significancia estadística (**Figura 24**), lo que se puede generar por los valores extremos en cada uno de los grupos.

Figura 23: Diagrama de Cajas Prueba Dedo Nariz de Mano Izquierda – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2)

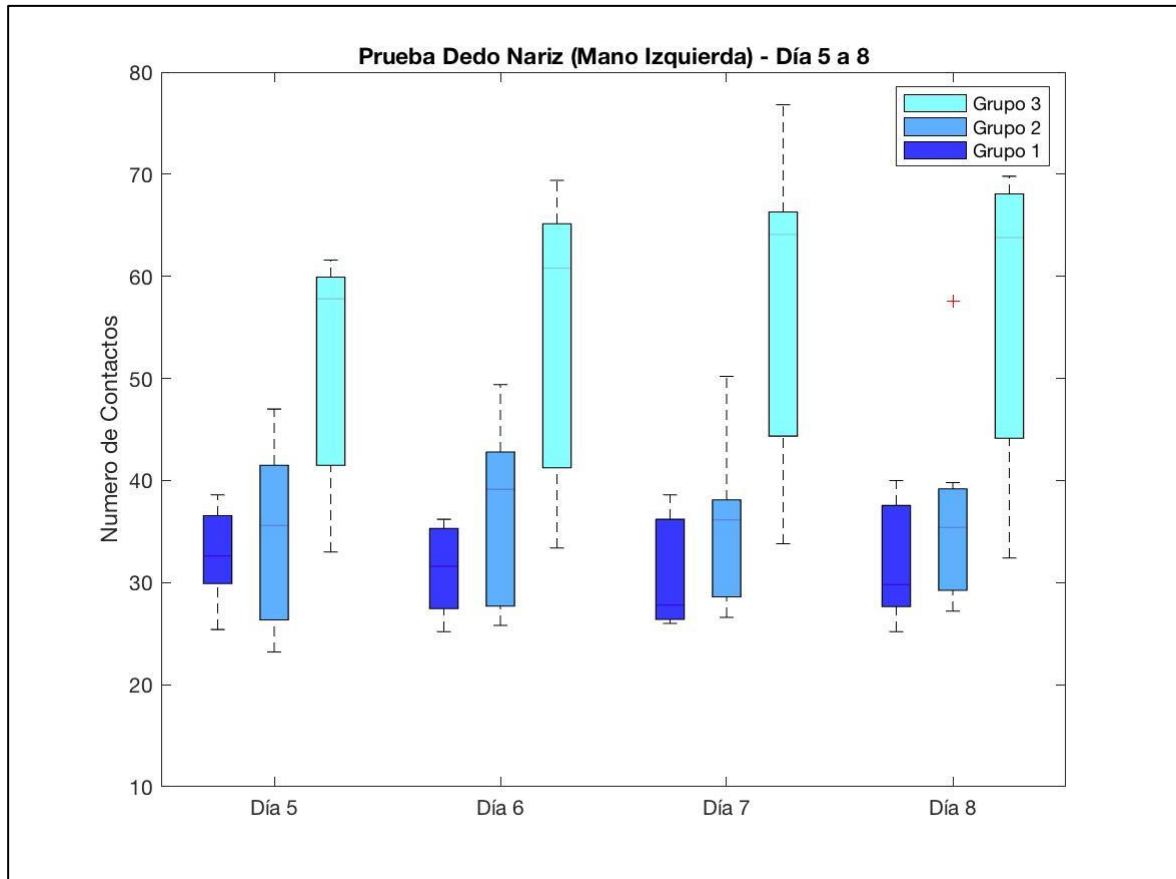


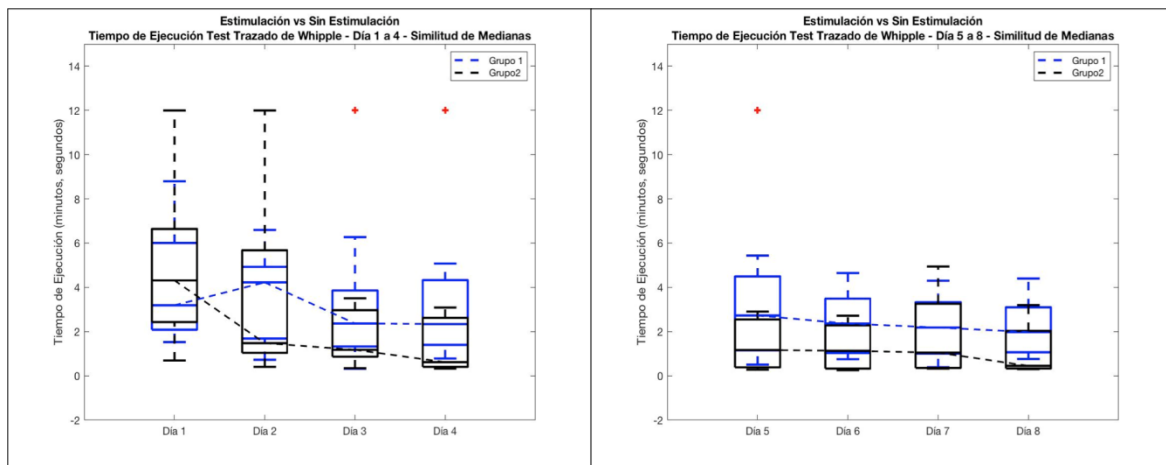
Figura 24: Test de Kruskal-Wallis Para Test de Precisión o de Dedo-Nariz (Mano Izquierda)

Kruskal-Wallis ANOVA Table					
Source	SS	df	MS	Chi-sq	Prob>Chi-sq
Columns	357.714	2	178.857	9.29	0.0096
Error	412.286	18	22.905		
Total	770	20			

4.3.3 Tiempo de Ejecución Test Trazado de Whipple

El Test de Trazado de Whipple es utilizado con la intención de medir los cambios en tiempo y la cantidad de errores que presentan los tres grupos (que se espera que disminuyan con la práctica). En esta sección se presentará primero el comportamiento en el Tiempo de Ejecución del Test de Trazado de Whipple, cuando se compara el tiempo que presentan el Grupo 1 y 2 durante la Semana 1 hay una disminución promedio de 1,4 minutos en el Grupo 1 y disminución de 2,4 minutos en el Grupo 2 y en la Semana 2 (Disminución promedio de 0,69 segundos en el Grupo 1 y disminución de 1,49 minutos en el Grupo 2) se puede apreciar que el Grupo 2 disminuye más el tiempo de ejecución, lo que se puede apreciar en la **Figura 25** que muestra que el Grupo 2 disminuye sus valores de forma significativa casi llegando a casi menos de 1 min en promedio y lo diferencia claramente del Grupo 1 apreciación que se apoya en el resultado del test de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,4232$).

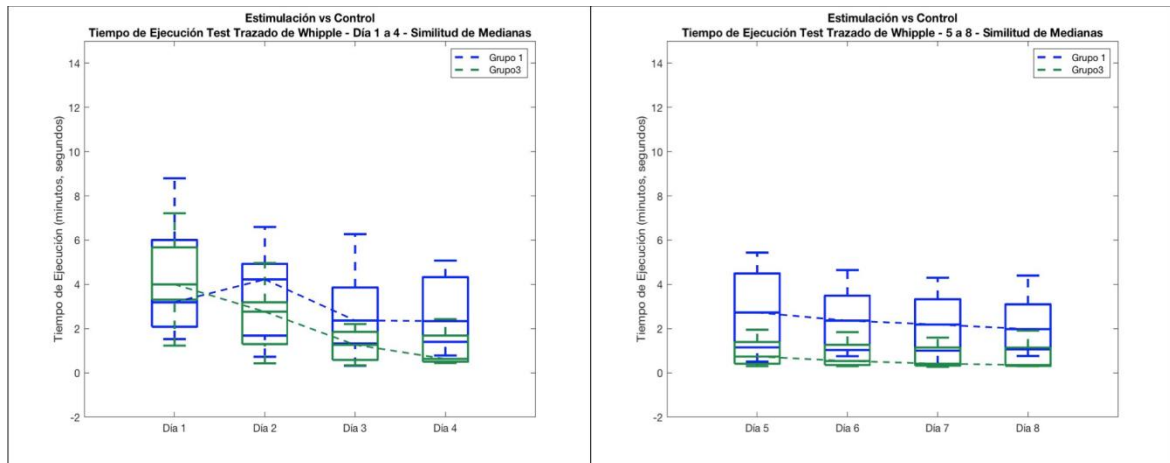
Figura 25: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)



La **Figura 26 y 27** compara a los Grupos 1 y 2 (pacientes con la Enfermedad de Parkinson) y el Grupo 3 (Potencialmente Sanos), donde se ve que el Grupo 3 baja más rápido sus tiempos de ejecución de la prueba de Whipple en la primera y segunda semana de entrenamiento de aprendizaje motor (Disminución promedio de 3,2 minutos Semana 1 - Disminución promedio de 0,18 minutos Semana 2 – Disminución de 3,53 minutos total durante las dos semanas). La **Figura 26 y 27** también muestra que los

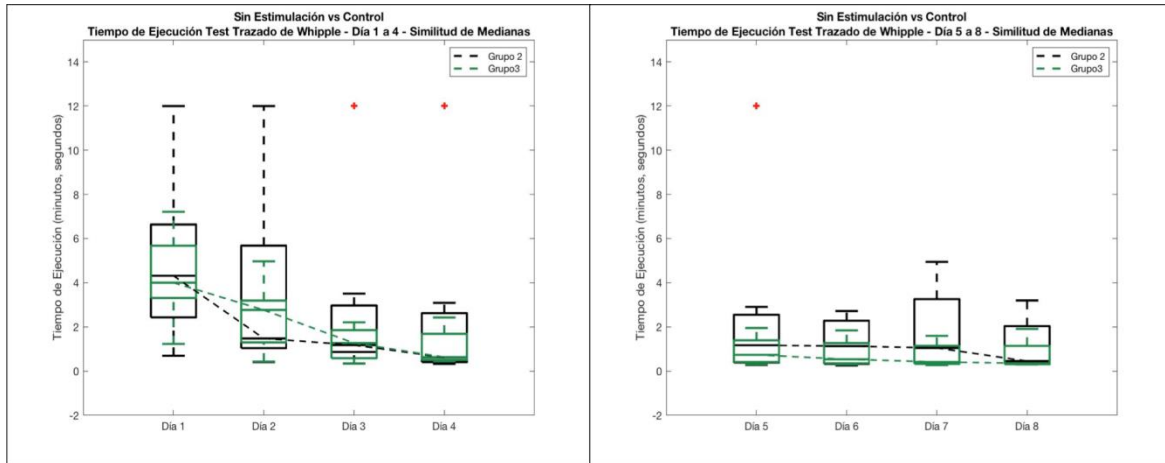
integrantes del Grupo 3 disminuyen el tiempo de ejecución de la prueba por debajo de un minuto en la primera Semana y se mantiene casi constante durante la segunda Semana de intervención.

Figura 26: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 1 y 3 (Comparación de Medianas)



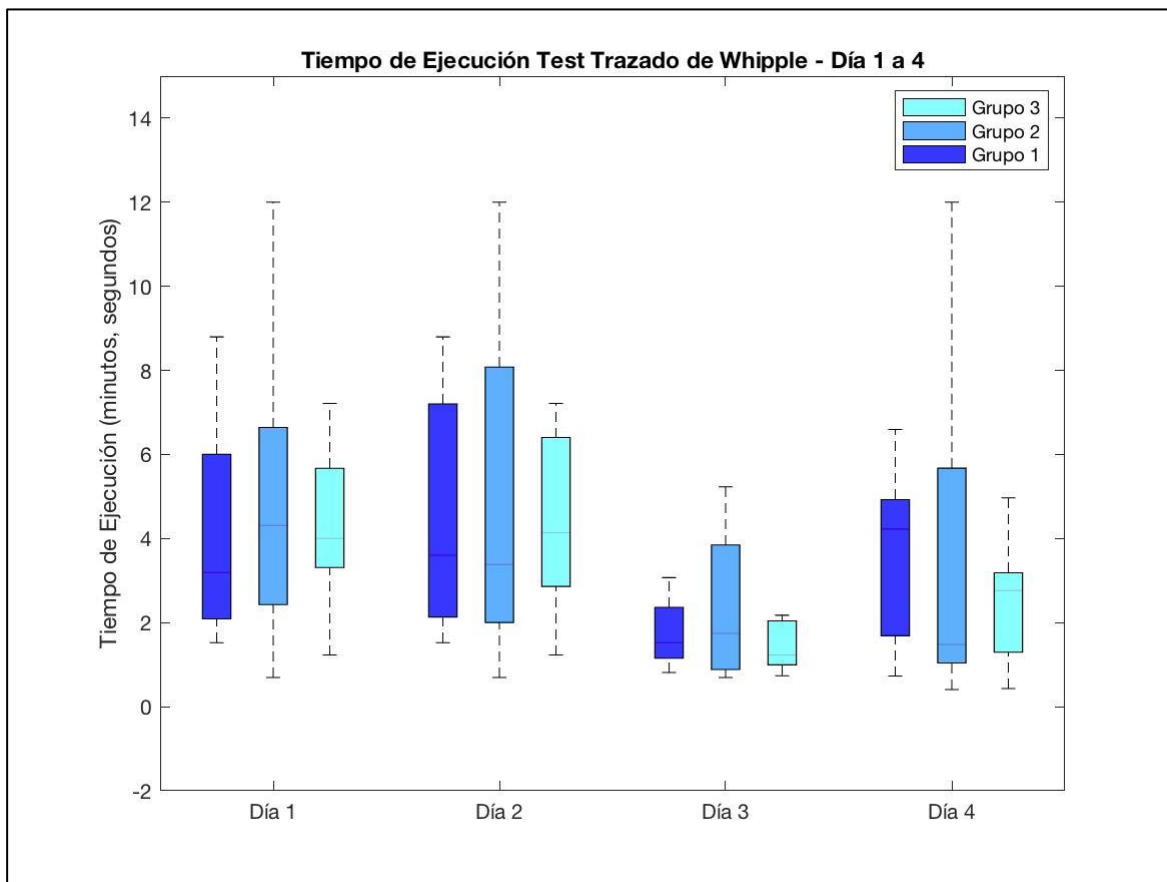
El comportamiento de este grupo conformado por personas potencialmente sanas lo hacen diferente a los Grupos 1 y 2 comprobado estadísticamente por la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,1287$ para el cotejo de los Grupos 1 y 3 - $p=0,8827$ para el caso de la comparación del Grupos 2 y 3).

Figura 27: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas)



La **Figura 28** muestra la comparación de como disminuyen los tiempos de ejecución de los tres grupos durante la primera semana, donde se puede apreciar que el Grupo 3 es que tiene la tendencia a disminuir más el tiempo de contacto. Este último grupo presenta al finalizar en promedio una disminución en el tiempo de ejecución en promedio de 1,1%, seguido por el Grupo 2 con un 0,8% y por último el Grupo 1 con 0,5%.

Figura 28: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1)



Durante la segunda semana de entrenamiento con la prueba de Trazado de Whipple (**Figura 29**), se observa que el Grupo 3 desde el inicio de la Semana 2 presenta poco tiempo en el desarrollo de esta prueba, mantenido el comportamiento y tendencia de la Semana 1 (Disminución promedio del 0,1% al finalizar la segunda semana y disminución promedio de 3,5% comparado con el primer día de pruebas). Los grupos 1 y 2 presentan menor disminución del tiempo de ejecución (Grupo 1 - Disminución promedio del 0,2% al finalizar la segunda semana y disminución promedio de 2% comparado con el primer día de pruebas. Grupo 2 - Disminución promedio del 0,5% al finalizar la segunda semana y disminución promedio de 3,8% comparado con el primer día de pruebas), sin embargo, algunos valores extremos podrían generar similitud entre grupos, como se presentó en el caso de la Prueba de Precisión o de Dedo-Nariz. Por lo que se realiza la comparación entre los grupos durante las dos semanas por medio del test de Kruskal-Wallis

encontrado que no tienen una similitud viendo sus promedios, medianas o esta medida de ANOVA No paramétrico (**Figura 30**).

Figura 29: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Tiempo de Ejecución) – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2)

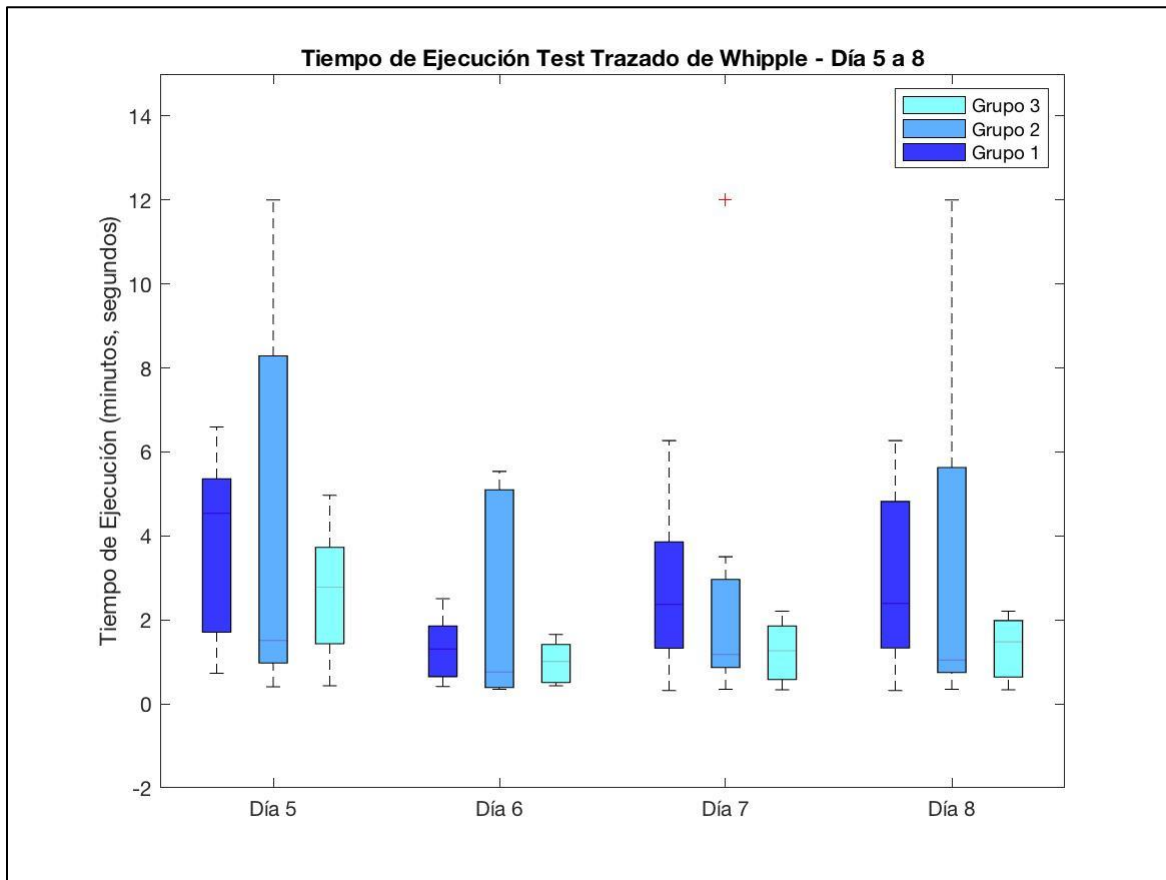


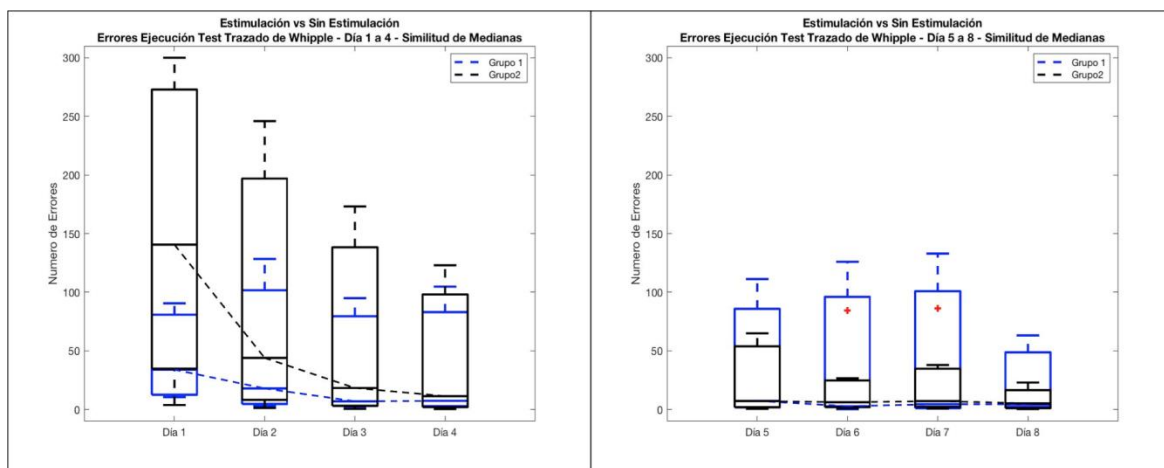
Figura 30: Test de Kruskal-Wallis Para Test Whipple (Tiempo de Ejecución)

Kruskal-Wallis ANOVA Table					
Source	SS	df	MS	Chi-sq	Prob>Chi-sq
Columns	92.857	2	46.4286	2.41	0.2994
Error	677.143	18	37.619		
Total	770	20			

4.3.4 Errores de Ejecución Test Trazado de Whipple

En el Test de Trazado de Whipple también se evalúa la cantidad de errores que presentan los tres grupos durante las dos semanas de entrenamiento de aprendizaje motor (Errores que se esperan disminuyan con la práctica) cuando, se compara la cantidad de errores que presentan el Grupo 1 y 2 durante las dos semanas de entrenamiento, el Grupo 2 disminuye más la cantidad de errores. Durante la Semana 1 el Grupo 1 muestra una disminución promedio de 30,57 errores y el Grupo 2 una disminución promedio de 77 errores y en la Semana 2 una disminución promedio de 7,63 errores para el Grupo 1 y una disminución promedio de 77 errores en el Grupo 2, aunque, este cambio drástico puede estar relacionado con un integrante del grupo de pacientes con EP sin cirugía de estimulación cerebral profunda quien presenta durante su primera sesión de entrenamiento de aprendizaje motor 800 errores (**Figura 31**), lo que puede generar que no se encuentren una similitud entre estos dos grupos (test de Kolmogorov-Smirnov, $p=0,8827$).

Figura 31: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)



Las **Figuras 32 y 33** compara a los Grupos 1 y 2 (pacientes con la Enfermedad de Parkinson) con el Grupo 3 (Potencialmente Sanos), donde se observa que el Grupo 3 desde el tercer día de entrenamiento su valor mediano estaba muy cerca de 0, conducta que se mantiene durante la segunda semana de entrenamiento (Disminución promedio de 57,54 errores Semana 1 - Disminución promedio de 4,03 errores Semana 2 –

Disminución de 71,03 errores en total durante las dos semanas). La diferencia entre los integrantes del grupo de personas potencialmente sanas y los que tienen la enfermedad de Parkinson, se determina observando las Figuras antes mencionas y estadísticamente utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($p=0,4232$ para la comparación del Grupos 1 y 3 - $p=0,8827$ para el caso de la comparación del Grupos 2 y 3).

Figura 32: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)

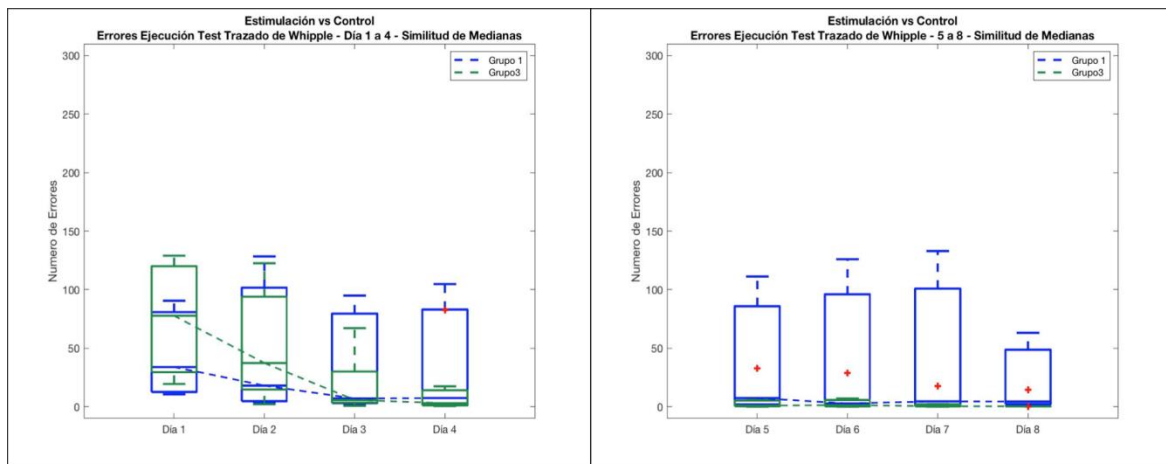
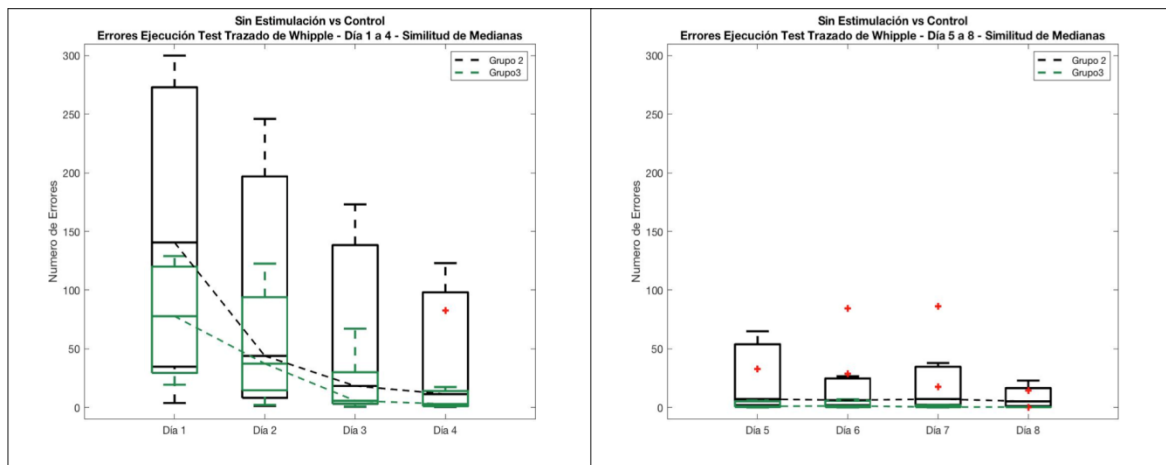


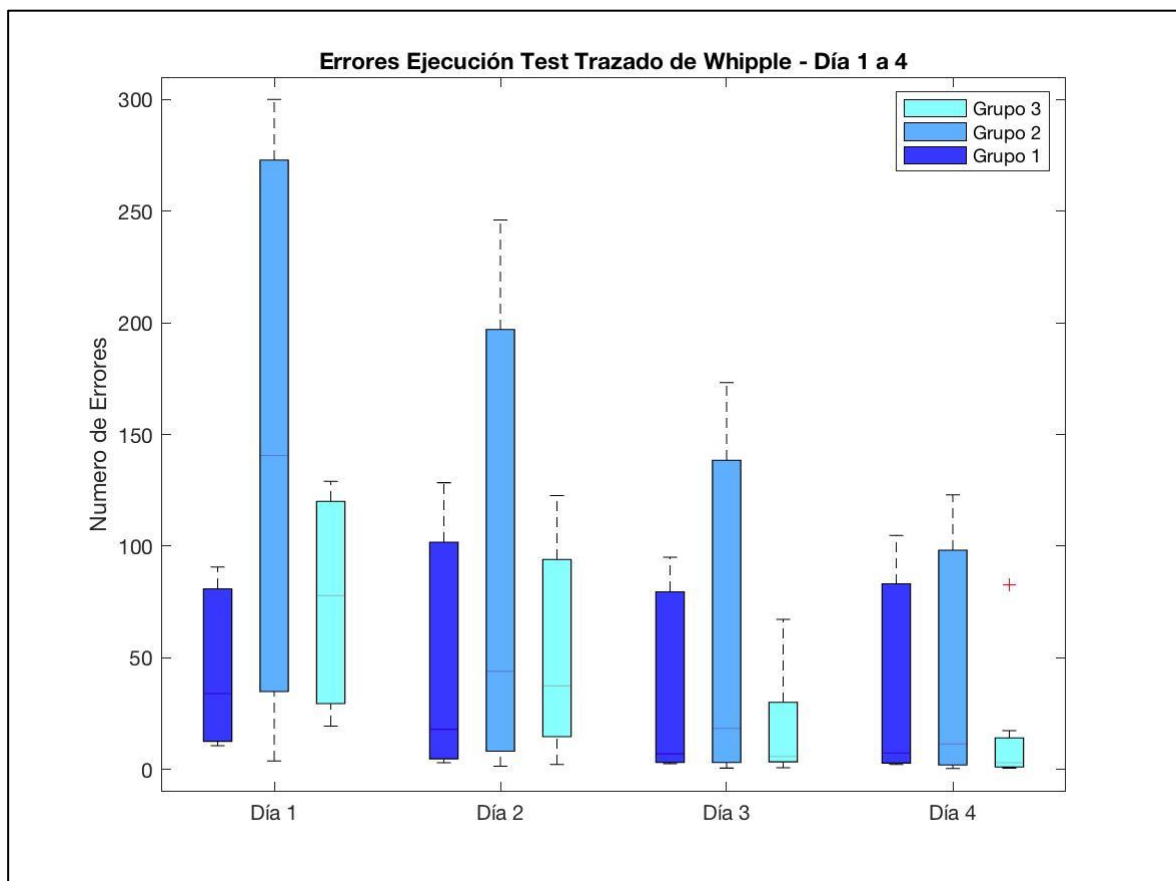
Figura 33: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas)



La **Figura 34** muestra la comparación de como disminuyen la cantidad de errores de los tres grupos durante la primera semana, donde se puede ver que el Grupo 3 desde el tercer día disminuye de forma considerable la cantidad de errores, terminando la primera

semana con 19,2% menos errores, lo que se puede considerar bajo cuando se compara con el Grupo 1 con 10,2% menos errores y el Grupo 2 con 25,8% menos errores, por lo que se hace necesario recordar que el Grupo 3 es quien presenta menor cantidad de errores por lo que su cambio en porcentaje no es tan grande, pero en promedio este último grupo presenta en promedio 15 errores que lo diferencia de los 23 errores en promedio que presenta el Grupo 1 y 137 errores que muestra en promedio el Grupo 2.

Figura 34: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1)



Para la segunda semana de entrenamiento con la prueba de Trazado de Whipple en relación con la cantidad de errores que se presentan (**Figura 35**), se observa que el Grupo 3 desde el inicio de la Semana 2 presenta casi ausencia de errores en la ejecución de la prueba de Trazado, manteniendo esta tendencia a partir de la primera semana (disminución promedio 1,3% y un promedio de 2,34 errores al finalizar la Semana 2 con una disminución promedio del 71% cuando se compara el octavo día de entrenamiento

con el primer día de pruebas). Los grupos 1 y 2 también disminuyen su cantidad de errores. El Grupo 1 en un 2,5% (37% entre el día 1 y 8) y el Grupo 2 de 31,4% (207% entre el día 1 y 8), no obstante aunque los porcentajes pueden ser considerables en sus datos medianos (**Figura 35**) y el promedio en algunos casos son más altos cuando se comparan con el Grupo 3, siendo de (16 Errores en Promedio el último día del programa de entrenamiento para el Grupo 1, 8 Errores en Promedio el último día del programa de entrenamiento para el Grupo 2). La prueba de Kruskal-Wallis muestra que los 3 grupos no tienen una similitud en la forma en que disminuyen su cantidad de errores (**Figura 36**).

Figura 35: Diagrama de Cajas Prueba de Trazado de Whipple (Cantidad de Errores) – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2)

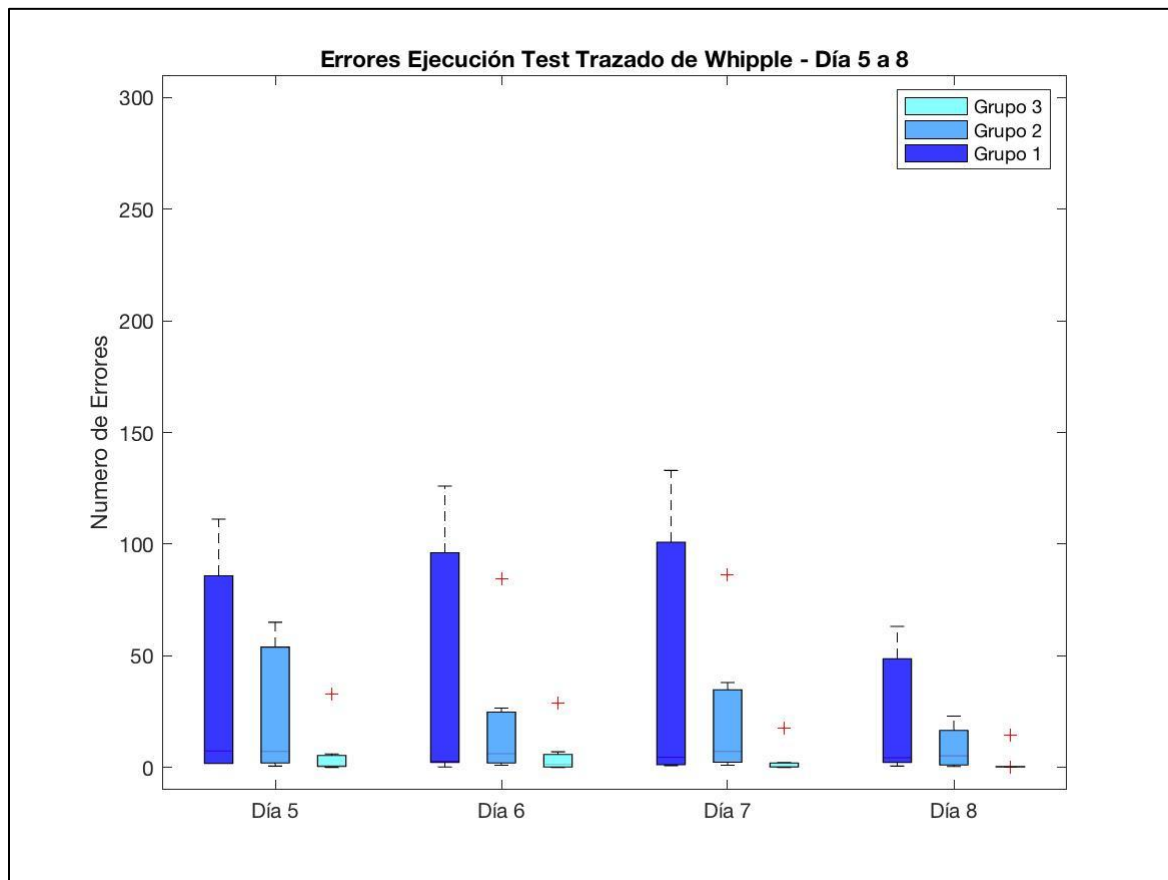


Figura 36: Test de Kruskal-Wallis Para Test Whipple (Cantidad de Errores)

Kruskal-Wallis ANOVA Table					
Source	SS	df	MS	Chi-sq	Prob>Chi-sq
Columns	38	2	19	0.99	0.6105
Error	732	18	40.6667		
Total	770	20			

4.3.5 Diferencia de Distribución de la Carga

En la Sección 3 se describe como se utiliza una Nintendo Wii, durante el entrenamiento con el fin de facilitar la distribución de la carga entre miembros inferiores (mejorar el Balance). Desde la **Figura 37 a la 42** se muestra la comparación de la distribución de la carga de la Semana 1 y 2, donde se esperaba que progresivamente los datos estuvieran muy cerca de 0, no obstante, las Figuras antes mencionadas muestran un comportamiento errático de los tres grupos ya que los datos no tienen un comportamiento claro cuando se comparan sus medianas, lo que puede estar relacionado con la transferencia de carga de una pierna a otra durante el programa de aprendizaje. Sin embargo, se establece el rango de diferencia de carga el primer día, el cuarto día y el último día de entrenamiento lo cual se puede apreciar en la **Tabla 3**, donde se observa que aunque el rango aumenta del primer al cuarto día para los tres grupos, siempre se mantiene menor en el Grupo 3, seguido por el Grupo 2 y por último el Grupo 1.

Tabla 3: Comparación de Rangos de Diferencia de Carga Grupo 1, 2 y 3.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Rango Día 1	10,5	9,2	7,3
Rango Día 4	17,3	15,2	11
Rango Día 8	9,1	7,2	6

Figura 37: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 1 y 2 (Comparación de Medianas)

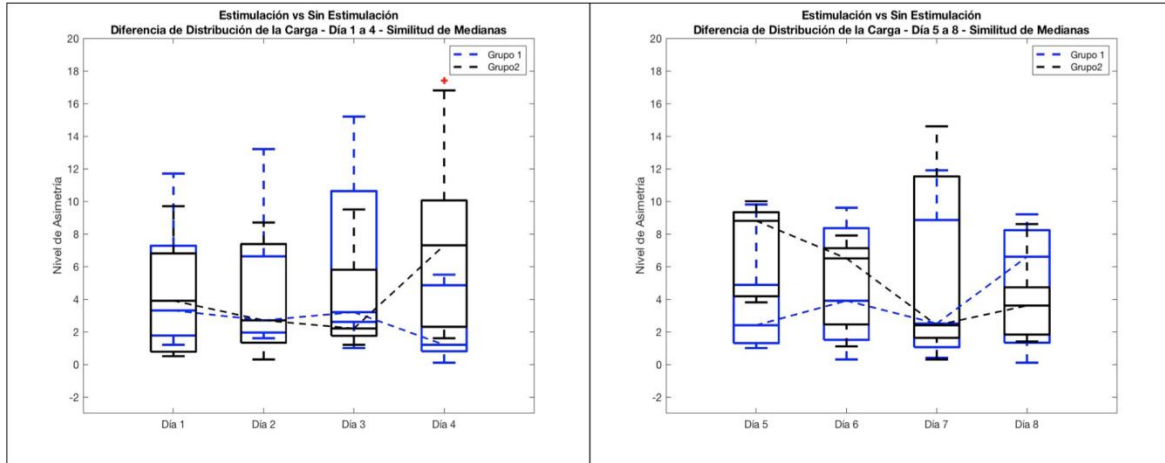


Figura 38: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 1 y 3 (Comparación de Medianas)

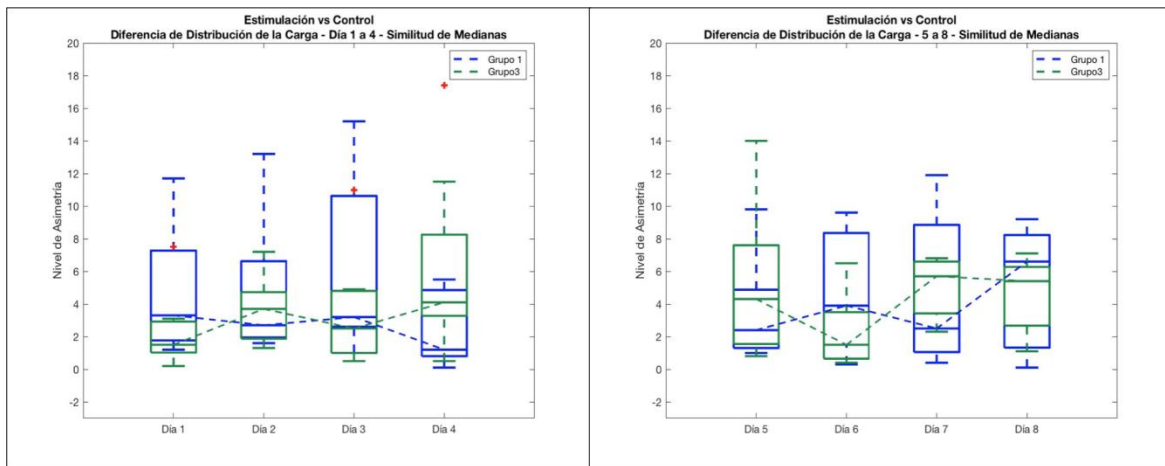
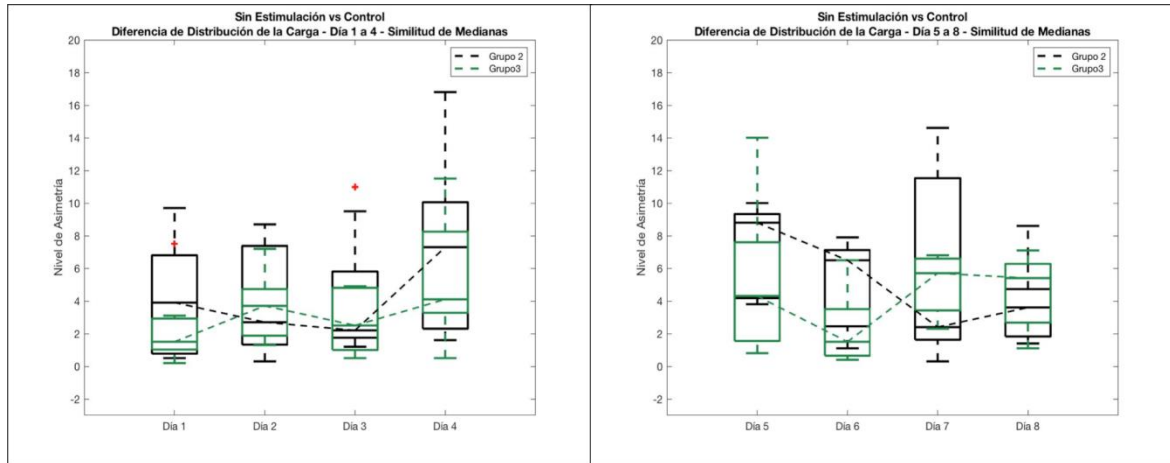


Figura 39: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 2 y 3 (Comparación de Medianas)



Aunque los datos no son claros para definir un comportamiento claro en como aprenden a distribuir la carga los tres grupos, se hacen dos medidas estadísticas para establecer si son o no similares. Encontrado que el test Kolmogorov-Smirnov (Comparación Grupo 1 y 2 $p=0,8827$ - Comparación Grupo 1 y 3 $p=0,8827$ - Comparación Grupo 2 y 3 $p=0,4232$) y de Kruskal-Wallis (**Figura 40 y 41**), establecen que los tres grupos durante su comportamiento en las dos Semanas de entrenamiento no son similares.

Figura 40: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 1)

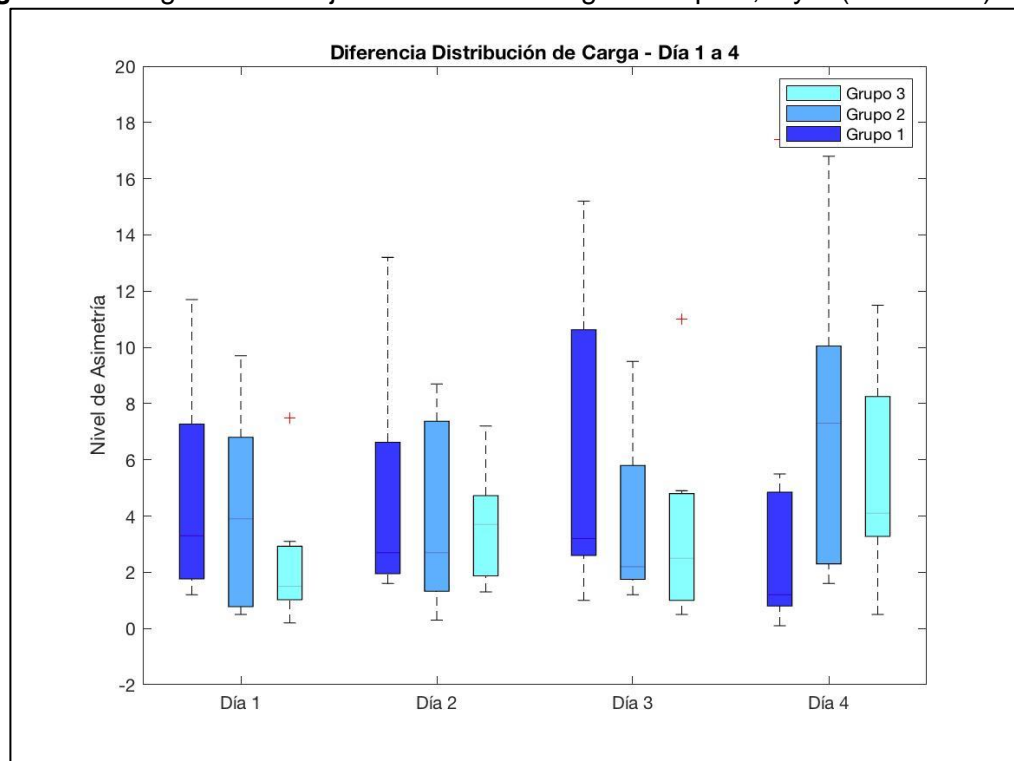


Figura 41: Diagrama de Cajas Simetría de Carga – Grupo 1, 2 y 3 (Semana 2)

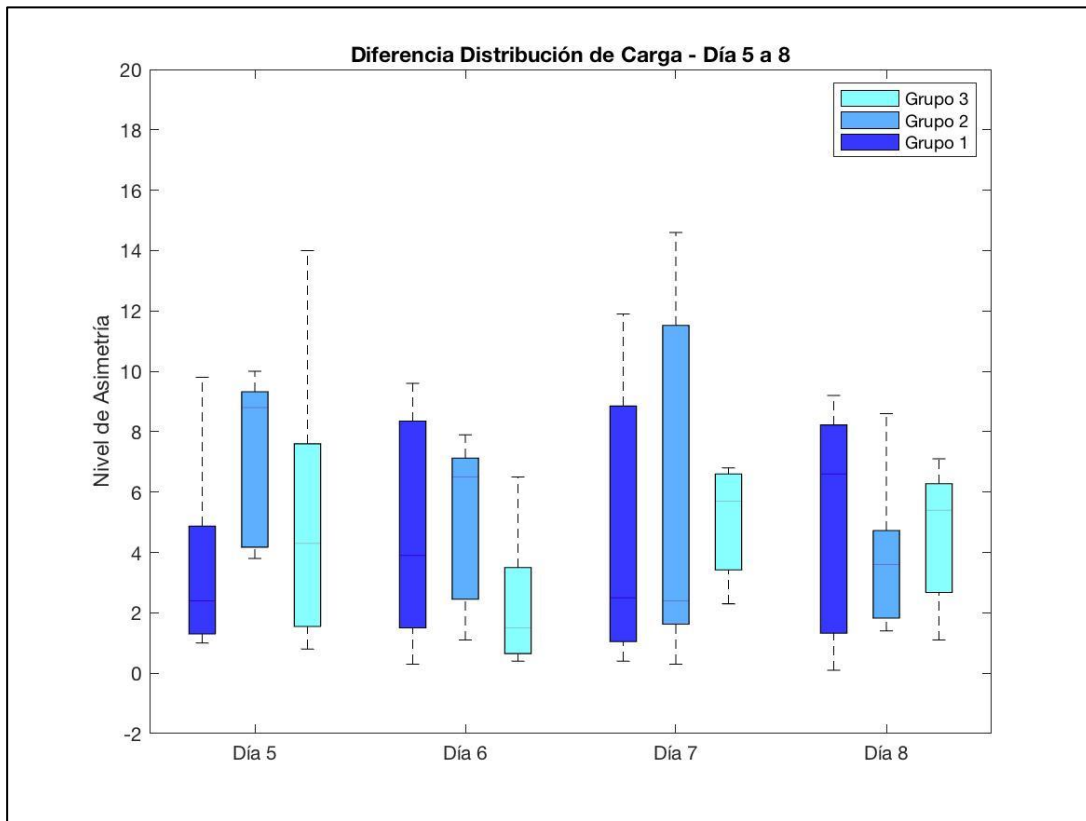


Figura 42: Test de Kruskal-Wallis Para Simetría de Carga

Kruskal-Wallis ANOVA Table					
Source	SS	df	MS	Chi-sq	Prob>Chi-sq
Columns	18	2	9	0.47	0.7915
Error	752	18	41.7778		
Total	770	20			

5. Discusión

En este trabajo se presenta el comportamiento del aprendizaje motor en tres grupos poblacionales, el primero conformado por personas con la Enfermedad de Parkinson con cirugía de estimulación cerebral profunda (Grupo 1), otro con la Enfermedad de Parkinson sin Cirugía de estimulación cerebral profunda (Grupo 2) y un último grupo integrado por personas potencialmente sanas (Grupo 3). Estos tres grupos fueron sometidos a un programa de aprendizaje motor, durante dos semanas utilizando la prueba de precisión (Dedo-Nariz), el Test de Trazado de estrella invertida o de Whipple y un sistema de entrenamiento de equilibrio (Nintendo Wii), los cuales generaron diferentes cambios en la precisión del movimiento, el tiempo de ejecución de una prueba motora, los errores asociados al mismo y el balance entre los miembros inferiores.

La prueba de Dedo-Nariz se evaluó con ambos miembros superiores, durante la primera semana con la mano derecha el Grupo 1 y 2, muestran una diferencia en la forma en que se aumenta la cantidad de contactos, ya que el Grupo 2 presenta un mayor número de contactos durante la semana 1, en el Grupo 1 el aumento es de 2,97 contactos y el grupo 2 presenta un aumento 4,66 contactos, esto puede estar relacionado con que el Grupo 1 está conformado por las personas con cirugía de estimulación cerebral profunda quienes presentan mayor tiempo de evolución y de presentación de los síntomas característicos de la enfermedad de Parkinson (**Tabla 1**). Síntomas como la bradicinesia que afecta directamente la velocidad de movimiento, unido a una mayor fatiga motora característica de la EP (Nutt G. John et al, 2000), motivo por el cual cuando las personas con Parkinson intentan realizar un movimiento repetitivo se ha observado una gran disminución y variabilidad a nivel de velocidad de movimiento a medida que la patología progresa, esto puede deberse no solo a una afectación de la red ganglios basales - tálamo y corteza, sino que también se ha asociado a un deterioro de regiones cortico espinales (Tao Wu, Mark Hallett, Piu Chan, et al, 2015).

Al comparar los resultado obtenidos en la semana 2, se observa un aumento leve en el número de contactos entre estos dos grupos siendo para el Grupo 1 de 0,06 en promedio y para grupo 2 de 2,4 contactos más que la primera semana de entrenamiento motor, en

Efectos de la cirugía de estimulación cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de Parkinson.

esta semana se observa un mantenimiento a nivel de número de contactos para el Grupo 1 donde su aumento en promedio es menor a un contacto, recordando que el tiempo de tapping fue de 30 seg para cada una de las 5 repeticiones diarias. Estos resultados pueden estar relacionados con las dificultades descritas en la enfermedad de Parkinson para poder automatizar una tarea motora incluso desde etapas tempranas de la patología (Tao Wu., Mark Hallett., Piu Chan.2015). Para el Grupo 3 los cambios en la semana 1 fue de 10,94 contactos y de 5,6 contactos en la Semana 2 en promedio, si se observan los resultados de las personas del Grupo 3 (potencialmente sanos), muestra un aumento mayor que los otros grupos en el número contactos, sin embargo su comportamiento es muy similar, con el Grupo 2 (personas con EP sin cirugía), con tendencia creciente al número de contactos con el entrenamiento, mientras que las personas con cirugía de estimulación cerebral profunda muestran una tendencia al poco cambio posterior a la cuarta sesión de entrenamiento donde el número de contactos presentan pocos cambios, pero al comparar los tres grupos no presenta una diferencia significativa estadísticamente, este comportamiento podría estar relacionado con la edad ya que los tres grupos se encuentran el mismo grupo etario. Rueda D. Laura, et al. (2019), Comparan el desempeño de tareas bimanuales en adultos mayores y adultos jóvenes, el grupo de adultos mayores mostró mejoría a nivel de desempeño en la tarea durante el inicio de actividad, pero con bajo rendimiento de cambio después de la práctica, versus al grupo de jóvenes quienes mostraron cambios exponenciales desde la etapa inicial hasta el final del entrenamiento, por lo que es posible relacionar el envejecimiento con el deterioro del aprendizaje motor.

Como ya se mencionó el entrenamiento de precisión dedo - nariz también se realizó con mano izquierda donde se observó un comportamiento similar al encontrado con mano derecha, los tres grupos aumentaron el número de contactos con las dos semanas de entrenamiento, el Grupo 1 aumenta en 1,17 el número de contactos durante la semana 2 mostrando un leve aumento en la velocidad movimiento al ser comparada con mano derecha donde el número de contactos fue de 0,06, esto puede estar dado posiblemente por un mayor compromiso de la patología de uno de los hemicuerpos donde la acinesia puede ser mayor, aunque esta variable no fue tomada en cuenta durante la realización de este estudio. Al igual que los resultados obtenidos con mano derecha el Grupo 2

muestran un comportamiento muy similar al Grupo 3 y el comportamiento de los tres grupos son similares estadísticamente. En el estudio de Tao Wu., Mark Hallett., Piu Chan (2015), refieren que las personas con la enfermedad de Parkinson presentan dificultades para realizar movimientos repetitivos de una forma rápida, debido al deterioro de los ganglios basales específicamente del putamen que se ha asociado como la zona crítica del control del tiempo durante la ejecución motora, pero refieren que las personas con la enfermedad de parkinson presentan conservación de tapping de ritmo externo y pueden llegar a aumentar la velocidad de movimiento a través de estímulos auditivos a lo que los pacientes pudieron haberse apoyado de la orden verbal estandarizada que se les daba a los tres grupos durante la ejecución “*lo más rápido y preciso posible*”.

En los resultados obtenidos en el test de whipple se tuvieron en cuenta las variables de tiempo de ejecución y el número de errores, es decir la velocidad y precisión de movimiento durante la realización de la actividad, los cambios en estas dos variables son consideradas como el aprendizaje de una habilidad motora (Jörn Diedrichsen and Katja Kornysheva, 2015). Los grupos de este estudio muestran cambios en estas características motoras durante el proceso de entrenamiento. El Grupo 1 presenta una disminución del tiempo de ejecución con una clara tendencia a la linealidad en la distribución de sus datos, durante todo el protocolo (**Figura 7**) y una tendencia a disminución del número errores durante la ejecución, no obstante, como se observa en las **Figuras 10, 34 y 35** los cambios no son significativos durante la primera ni la segunda semana de entrenamiento. A diferencia el Grupo 2, presenta dos sesiones donde se pierde la linealidad del tiempo de ejecución al final de la primera semana e inicio de la segunda semana (**Figura 7**), aunque se puede apreciar que el Grupo 2 presenta la tendencia a disminuir más el tiempo de ejecución que el Grupo 1 con valores por debajo al minuto durante la segunda semana. Esto podría verse relacionado con lo descrito en diversos estudios que plantean que a medida que la enfermedad de Parkinson progresa se presenta una pérdida en la automatización motora, dado principalmente por una menor activación del putamen posterior y una mayor activación del putamen anterior hacia áreas motoras (Tao Wu., Mark Hallett., Piu Chan. 2015) (Horiba, M. 2019). El putamen posterior se considera un área sensoriomotora que desempeña un papel crítico en la realización de movimientos automáticos, mientras el putamen anterior es un área

Efectos de la cirugía de estimulación Cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de Parkinson.

de asociación involucrado en la adquisición de nuevas habilidades y regulación de conductas dirigidas, esta activación se considera posiblemente como un mecanismo compensatorio al deterioro dopaminérgico en el putamen posterior, que va a que permitir la activación de neuronas residuales y por lo tanto un ahorro dopaminérgico, lo cual implica un mayor uso de la atención dentro de la realización de una tarea motora y hace que se dificulte adquirir, ejecutar y lograr que una tarea se vuelva automática, a su vez lentifica el movimiento ya que genera un control motor defectuoso (Tao Wu., Mark Hallett., Piu Chan. 2015). Sin embargo, esto no explica la organización lineal y poco variable de los datos durante la primera semana de aprendizaje del Grupo 1.

El número de errores del Grupo 2 disminuye desde la primera semana de entrenamiento con un cambio drástico, esto puede estar dado por un integrante del grupo quien durante la primera semana presentaba un número muy alto de errores en la ejecución, lo que podría generar un error estadístico tipo II. Estos resultados plantean que a pesar de que los dos grupos presentan la misma patología de base, la cirugía pareciera cambiar la forma en la que produce el aprendizaje motor (**Figura 25 y 31**), ya que si se observan las gráficas de linealidad y distribución de probabilidad el Grupo 1, pareciese que la cirugía estuviera restringiendo la forma en la que se producen los cambios en el tiempo y número de errores, planteando que la cirugía podría tener una posible modificación en la forma en que los sujetos con EP aprenden un tarea motora, lo cual parece también presentarse en los pacientes que presentan un consumo prolongado de Levodopa (Nutt G. John et al, 2000). Otros artículos también muestran en personas con EP y DBS efectos poco favorables en los síntomas no motores entre los cuales se incluye el rendimiento cognitivo, sin olvidar que durante los últimos años este procedimiento se postula como una buena estrategia terapéutica que puede llegar a tener entre un 50 a 70% de efectividad sobre los síntomas motores (A. Stefani, et al., 2017).

Al observar el comportamiento del Grupo 3 se observa una similitud con el Grupo 2, presentando cambios significativos en el número de errores y tiempo de ejecución. En la **Figura 27 y 28** se observa que en la tercera sesión de la primera semana de entrenamiento el tiempo de ejecución se mantiene menor a un minuto, el número de errores se encuentra cercano a cero y esto se mantiene hasta finalizar el protocolo en el

Grupo 3, pero en este grupo la tasa de cambio no es tan grande ya que desde el inicio del desarrollo de las pruebas tenían una cantidad de errores y tiempo inferiores a los de los grupos con la EP.

Nuestros resultados difieren a los encontrados en otro estudio, donde un grupo de personas con EP y un grupo control, que son entrenados para desarrollar el test de Whipple, mostrando que las personas con EP tienen un mayor desempeño desde el inicio de un programa de entrenamiento en una actividad motora, los autores de este estudio plantean que estos resultados pueden presentarse por la baja velocidad de movimiento característico de esta patología (Bradicinesia), ya que al ejecutar con menor velocidad la prueba podría desarrollarse con mayor precisión, pero este comportamiento se mantuvo pese a que las personas con la enfermedad aumentaron la velocidad de ejecución, lo que se asoció al deterioro somatosensorial y la alta dependencia visual característicos de la EP, por lo que la inversión de la imagen en este test no genera un alto conflicto entre la aferencia visual y la ejecución motora (Rocco Agostino, Jerome N. Sanes, Mark Hallett, 1996), es decir el Grupo 2 (Personas con Parkinson sin DBS) deberían tener mejor desempeño que el Grupo 3 (Control), comportamiento que no se ve en nuestros resultados, y el conflicto aumenta cuando los resultados de la prueba de Whipple del Grupo 3 y el Grupo 1 (Personas con la EP y DBS), ya que este último presenta muy bajo desempeño, contradiciendo los múltiples beneficios que se suelen relacionar con la DBS sobre los síntomas motores y no-motores en la EP (Marinelli Lucio., et.al. 2017). Rocco Agostino, Jerome N. Sanes y Mark Hallett (1996), sugieren que un mejor control motor, no implica mayor aprendizaje motor, por lo cual el aumento del rendimiento motor que se presenta en la DBS como uno de sus principales beneficios, no implican una mayor capacidad de aprendizaje. Lo anterior sugiere que la DBS puede estar modificando la forma en que se aprende una motora, idea que se reafirma al analizar el desempeño del Grupo 2 en nuestro estudio, grupo que basa el tratamiento de su enfermedad en el consumo de Levodopa, condición que en estudios donde se ha comparado el desempeño motor en tareas ya aprendidas y la adquisición de nuevas tareas en personas con diferentes esquemas de consumo de Levodopa, parecer deteriorar los procesos de aprendizaje motor (E.D. Anderson et al, 2014) (Beigi, M., et al, 2014).

Efectos de la cirugía de estimulación cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de Parkinson.

En esta investigación los resultados muestran que las personas con cirugía de estimulación cerebral profunda presentan un menor desempeño en la adquisición de habilidades para la prueba de estrella invertida, donde se mantiene una similitud en los datos, con linealidad en los cambios durante las dos semanas, contrario a lo que se ha planteado en donde se refiere que la DBS podría llegar a mejorar el aprendizaje motor (Marinelli Lucio., et.al, 2017). Es posible que este menor nivel del desempeño motor pueda estar relacionado con los efectos no motores adversos que parece presentar la cirugía sobre la cognición, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento posterior a un tiempo de la realización del procedimiento de estimulación (Marinelli Lucio., et.al, 2017) (Tucker HR.,et.al, 2017), alteraciones que pueden ser comúnmente esperadas al realizar una intervención directa sobre el circuito de los ganglios basales, que se consideran fundamentales para el control y aprendizaje motor, tal como se demostró que el consumo prolongado de Levodopa y el deterioro característico de la EP afectan los proceso de aprendizaje motor (E.D. Anderson et al, 2014).

La forma en que distribuye la carga entre miembros inferiores se ha relacionado con desarrollo de patrones fundamentales y actividades de equilibrio, que se ven afectados en la enfermedad de Parkinson desde etapas tempranas de la enfermedad donde se ha asociado a la lentitud del movimiento característico de esta patología que parece afectar significativamente el desempeño de las actividades diarias que incluyen equilibrio y la marcha (Jessop R.T., Horowicz C. y Dibble L. E. 2006). El deterioro del equilibrio también se asocia con la gravedad de la enfermedad, presentado poca respuesta al tratamiento farmacológico y quirúrgico, si bien la cirugía de estimulación cerebral profunda se relaciona con mejoría a nivel de síntomas motores tal como lo son discinesias, rigidez y temblor, se han documentado pocos logros de la DBS a nivel del equilibrio (Pompeu JE., et.al, 2012) (Olson, M., et.al, 2019). Los resultados en este trabajo a nivel de la distribución de la carga en miembros inferiores no permiten establecer claramente un comportamiento aprendizaje durante el desarrollo de esta prueba, si bien los tres grupos presentan diferencia a nivel de distribución de probabilidad, no muestran un patrón claro de cambio. Sin embargo, se establece el rango de diferencia de carga el primer día, el cuarto y el último día de entrenamiento (**Tabla 3**), donde se puede observar, que a pesar de que el rango aumenta del primer al cuarto día para los tres grupos, siempre se

mantiene menor en el Grupo 3, seguido por el Grupo 2 y por último el Grupo 1. Aun así, los datos no muestran una tendencia clara de comportamiento, posiblemente asociado a lo referido en el estudio de Landers MR. et.al, (2015) donde el corto tiempo de entrenamiento motor, duración y baja intensidad de un programa terapéutico en la EP, junto con la falta de medidas de resultado sensibles o el pequeño tamaño de la muestra, podrían ser variables que interfieren en los resultados de un programa de entrenamiento de equilibrio en la EP, que se relaciona con las dos semanas de entrenamiento establecidas en esta investigación.

Los resultados de esta investigación deben ser estudiados reconociendo las limitaciones del mismo. El tamaño de la muestra, es el primer componente que se debe examinar. Primero al ser una selección a conveniencia y sin aleatorización, los datos no podrán ser extrapolados. Este tipo de selección se realizó por el tiempo y frecuencia del entrenamiento de aprendizaje motor, ya que pocas personas tienen la disposición, así como la facilidad económica para asistir a un sitio alejado de su hogar, durante las ocho sesiones continuas que se requerían para cumplir el protocolo, recordando que en muchos casos los pacientes no se pueden mover de forma independiente o transportarse en un medio público de transporte, siendo en muchos casos el transporte privado la alternativa para muchas personas que completaron el protocolo y la elección para llegar a las sesiones de entrenamiento motor. Por otro lado, tenemos el componente de que no se estudió de forma independiente el proceso de aprendizaje, teniendo en consideración la variedad de síntomas de los pacientes con EP o en consideración el tipo de cirugía que se realizó, aunque solo una persona del Grupo 1 tenía una cirugía de diferente (6 con Estimulación del Núcleo Subtalámico y 1 con Estimulación del Globo Pálido y Palidotomía). La **Figura 2** muestra la gran variedad de fármacos que los Grupos 1 y 2 consumen para tratar su enfermedad, factor que también puede influir sobre nuestros resultados, ya que a pesar de tratar de disminuir el sesgo asociado realizando control frente a la ingesta antes de la aplicación del protocolo con llamadas telefónicas y mensajes vía Whatsapp, no es posible garantizar que se realizará en el tiempo establecido o que alguna persona omitiera la sugerencia de tomar el medicamento. Por último, el protocolo de intervención y el tiempo de realización de dos semanas de entrenamiento motor se estableció en base al artículo presentado por Anderson et al, en

Efectos de la cirugía de estimulación
Cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de
Parkinson.

el 2014, sin embargo, para algunos componentes del aprendizaje motor puede ser un tiempo corto de entrenamiento por lo cual fuese necesario extender el tiempo durante el cual diferentes grupos son expuestos a un entrenamiento específico.

6. Conclusiones

El aprendizaje motor en la enfermedad de Parkinson y su respuesta frente a cirugía de estimulación cerebral profunda ha sido poco estudiada, ya que los artículos se centran en mostrar cómo afecta los síntomas motores, que en general presentan una mejoría significativa ante el tratamiento quirúrgico. En este trabajo se hace un acercamiento de cómo la DBS afecta uno de los pilares para el movimiento que es el aprendizaje motor y aún más indispensable en la EP por su amplio deterioro característico a nivel motor. Aunque nuestros resultados no son del todo concluyentes, es claro que la DBS en nuestra población modifica la forma en que las personas con EP aprenden diferentes tareas motoras.

Al evaluar la precisión y velocidad de movimiento no se encuentra una diferencia estadística significativa (Evaluado por la prueba Dedo-Nariz), pero al comparar la forma en que se distribuyen los datos entre los tres grupos que se establecen en este estudio es posible observar que los pacientes con la DBS tuvieron un cierto nivel de restricción en la capacidad para aprender. Lo que sí parece estar claramente afectado y tener un comportamiento diferente en los grupos tanto en el grupo con DBS, como al que grupo con EP que tratan esta patología con tratamiento farmacológico y el grupo de personas potencialmente sanas, es el desempeño en la ejecución del Test de Whipple, que es una prueba que permite una valoración más detallada del aprendizaje motor, indicando que con la DBS los sujetos con EP de este estudio puede estar presentando una clara alteración los procesos que implican aprendizaje motor desde la coordinación, desarrollo de habilidades manuales y perceptuales frente a la adaptación visomotora y la orientación visoespacial.

La forma en que los tres grupos no muestran un comportamiento definido cuando son sometidos a un programa de aprendizaje motor de dos semanas, utilizando un Nintendo Wii como instrumento de medición e intervención, podría estar asociado al poco tiempo de intervención, pero es uno de los componentes en que se debe profundizar aún más.

Para finalizar, se hace necesario realizar otras investigaciones donde se aumente y se aleatorizado la población, se tenga en consideración el consumo y tiempos de la

Efectos de la cirugía de estimulación
Cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de
Parkinson.

diferente gama de medicamentos, al igual que aumentar los tiempos a los cuales los
diferentes grupos están expuestos a la intervención.

Efectos de la cirugía de estimulación cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de Parkinson.

Anexo A. Escala de Webster

Bradicinesia	
0	Sin síntomas
1	Ligera disminución de la velocidad de supinación-pronación, dificultades para emplear Útiles de trabajo, abrochar botones y escribir.
2	Moderada disminución de la velocidad de supinación-pronación en uno o en ambos lados, evidenciada por cierta manera de la función manual, gran dificultad para escribir, aparición de micrografía
3	Notable disminución de la velocidad de supinación-pronación, incapacidad de Escribir o de abotonarse la ropa y claras dificultades para manejar utensilios.

Rigidez	
0	Sin síntomas
1	Ligera rigidez en cuello y hombros. Se observa ligera aunque constante rigidez en uno o en los dos brazos.
2	Rigidez moderada en cuello y hombros. La rigidez es constante si el paciente no recibe medicación.
3	Notable disminución de la velocidad de supinación-pronación, incapacidad de escribir o de abotonarse la ropa y claras dificultades para manejar utensilios.

Postura	
0	Postura normal. La cabeza se inclina hacia delante menos de 10 cm
1	Principio de la espondilitis deformante. La cabeza se inclina hacia delante hasta 12,5 cm
2	Principio de flexión de los brazos. La cabeza se inclina hasta 15 cm hacia delante. Uno o los dos brazos están doblados, pero todavía por debajo de la cadera.
3	Principio de postura simiesca, la cabeza se inclina hacia delante más de 15 cm. Una o las dos manos con extensión inicial interfalángica. Principio de flexión de Rodillas.

Balanceo de las extremidades superiores.	
0	Correcto balanceo de ambos brazos
1	Se reduce el balanceo de un brazo

Efectos de la cirugía de estimulación
Cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de
Parkinson.

2	Cesa el balanceo de un brazo
3	Cesa el balanceo de ambos brazos

Marcha	
0	Marcha satisfactoria con pasos de 46-76 cm. Giros sin dificultad.
1	Los pasos al andar se reducen a 30-46 cm. El paciente empieza a apoyar sonoramente uno de los talones. Giros lentos, requieren varios pasos
2	Los pasos se reducen a 15-30 cm. Los dos talones empiezan a golpear con fuerza en el suelo
3	Se inicia marcha a pasitos. La longitud de éstos es inferior a 7,5 cm. A veces pasos vacilantes o marcha bloqueada, el paciente camina sobre la punta de los dedos de los pies. Los pasos son muy lentos

Rostro	
0	Mínima con una vivacidad normal; no hay fijeza
1	Cierta inmovilidad; la boca permanece cerrada. Primeras expresiones de angustia o depresión.
2	Relativa inmovilidad. Las emociones se manifiestan a un grado bastante mayor. La boca está abierta a ratos. Signos moderados de angustia y depresión. Puede haber sialorrea
3	Rostro "congelado". La boca está abierta a ratos o más. Eventualmente, intensa sialorrea

Temblor	
0	Mínima con una vivacidad normal; no hay fijeza
1	Cierta inmovilidad; la boca permanece cerrada. Primeras expresiones de angustia o depresión.
2	Relativa inmovilidad. Las emociones se manifiestan a un grado bastante mayor. La boca está abierta a ratos. Signos moderados de angustia y depresión. Puede haber sialorrea
3	Rostro "congelado". La boca está abierta a ratos o más. Eventualmente, intensa sialorrea

Efectos de la cirugía de estimulación
Cerebral profunda, sobre el aprendizaje motor en la Enfermedad de
Parkinson.

Seborrea	
0	No hay
1	Aumento de la transpiración: la secreción sigue siendo clara
2	Piel visiblemente aceitosa. La secreción es mucho más espesa.
3	Evidente seborrea. Todo el rostro y la cabeza aparecen cubiertos de secreción espesa

Habla	
0	Clara, alta con resonancia y perfectamente inteligible
1	Principio de atonía con disminución de la modulación y la resonancia. Volumen de voz satisfactorio, todavía claramente inteligible
2	Afonía y disfonía moderadas. Tono permanentemente monótono, sin variaciones. Principio de disartria. Locución vacilante y balbuceo, difícilmente inteligible
3	Marcada afonía y disfonía. Gran dificultad para escucharle y entenderle

Autonomía	
0	Normal
1	Prácticamente total todavía, pero con ciertas dificultades para vestirse
2	Precisa ayuda en algunas situaciones críticas, por ejemplo, girarse en la cama, levantarse de la silla. Muy lento en realizar la mayor parte de las actividades, pero las realiza tomándose mucho tiempo
3	Invalidez permanente. El paciente es incapaz de vestirse, comer o caminar solo

Anexo B. Criterios diagnósticos de enfermedad de Parkinson idiopática del banco de cerebros del Reino Unido.

Paso 1: Diagnóstico del síndrome Parkinsoniano

Al menos uno de los siguientes síntomas:

- Bradiquinesia
- Rigidez muscular
- Temblor de reposo, 4-6 Hz
- Inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Pasó 2: Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson:

- Historia de infartos repetidos con progresión escalonada de características parkinsonianas
- Historia de trauma craneano a repetición
- Historia definitiva de encefalitis
- Crisis oculogíricas
- Tratamiento neuroléptico al inicio de los síntomas
- Más de un pariente afectado
- Remisión sostenida
- Síntomas estrictamente unilaterales después de 3 años
- Parálisis supranuclear de la mirada
- Signos cerebelosos
- Compromiso autonómico severo y temprano
- Demencia severa y temprana con alteraciones de memoria, lenguaje y praxias
- Signo de Babinski
- Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en imagen
- Respuesta negativa a dosis grandes de levodopa (excluyendo malabsorción)
- Exposición a MPTP

Paso 3: Criterios prospectivos positivos para enfermedad de Parkinson (tres o más requeridos para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson)

- Inicio unilateral
- Temblor de reposo presente
- Trastorno progresivo
- Asimetría persistente afectando el lado de inicio
- Respuesta excelente (70%-100%) a levodopa
- Corea severa inducida por levodopa
- Respuesta a levodopa por 5 años o más
- Curso clínico de 10 años o más

7. Anexo C. Consentimiento informado



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

GRUPO DE DESÓRDENES
DEL MOVIMIENTO



UNIVERSIDAD NACIONAL
DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE GENÉTICA - MAestrÍA EN NEUROCIENCIAS
GRUPO DE DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA EVALUACIÓN E INTERVENCIÓN
DE PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Usted está invitado a participar en un estudio de investigación sobre los cambios en el aprendizaje motor (capacidad para aprender nuevas habilidades o destrezas), que puedan estar relacionadas con la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda a la cual usted fue sometido o para la cual es candidato, con el fin de conocer si este método de tratamiento modifica la forma en la que usted aprende nuevas habilidades, de este modo mejorar nuestro entendimiento acerca de esta método de tratamiento.

Por favor lea con atención este documento, ya que le proporciona información sobre el estudio. Es necesario que antes de decidir si participa o no, conozca y comprenda cada uno de los siguientes apartados, en caso de tener alguna duda siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto.

Para la realización del estudio usted será citado en las instalaciones de la Universidad Nacional de Colombia, en donde posterior a la firma de este documento si decide participar, se tomarán datos personales y antecedentes médicos. De igual forma se realizará a una detallada evaluación para conocer de manera apropiada la condición en la cual se encuentra, así como conocer los cambios en su desempeño motor asociados a su enfermedad y posiblemente a la intervención quirúrgica a la cual fue sometido (o de la cual es un potencial candidato), durante estas actividades usted será filmado, para tener registro de las actividades que usted desarrolla. También, usted tendrá que desarrollar tres actividades por tres días a la semana, las cuales consisten en:

1. Repetir un patrón de movimiento con las manos (Sentado(a)).
2. Dirigir con sus manos un objeto que no debe salirse de unas posiciones indicadas (Sentada(o)).

3. Desarrollar tareas de equilibrio sobre una plataforma, bajo la supervisión de un profesional capacitado.

Riesgos

Caída desde su propia altura cuando se desplaza hacia la instalaciones o dentro de las instalaciones, así como caída desde la superficie antes mencionada, pero existe una baja posibilidad de que esto suceda, ya que son condiciones totalmente controladas. El procedimiento anterior, NO es invasivo y no pone en riesgo su salud.

Aspectos a Tener en cuenta

- Su participación en este estudio es totalmente voluntaria.
- Usted recibirá los resultados de este estudio en forma de un reporte clínico que describe diferentes aspectos sobre de su condición motora y los cambios que presentó durante la intervención.
- Ninguna persona involucrada en este estudio recibirá beneficios económicos como pago por su participación.
- Este estudio no tiene ningún interés económico por parte nuestra o de las instituciones colaboradoras.
- CONFIDENCIALIDAD: Los registros con la información de cada individuo permanecerán archivados en la Universidad Nacional de Colombia. Los resultados de las pruebas y la información que usted nos ha dado son de carácter absolutamente confidencial, de manera que solamente usted y el equipo de investigación tendrán acceso a estos datos. Cuando los resultados de este estudio sean publicados en revistas o congresos científicos, los nombres de todos aquellos que tomaron parte en el estudio serán omitidos. Usted puede consultar o retirar su participación con los investigadores encargados, con quienes se puede comunicar en el tel. 3165000 ext. 11611, Instituto de Genética o al 3123235777.

Yo _____, identificado con

_____ N° _____ de _____ Consiento

participar de manera voluntaria en el presente estudio. He leído y entendido la información registrada en este documento y al tener dudas, estas fueron aclaradas.

Nombre del Participante

Firma del Participante

C.C. _____

Nombre del Acompañante y/o Responsable

Firma del Acompañante y/o Responsable

C.C. _____

Tel _____

Fecha: _____

Anexo E. Formato de recolección de datos

Minimental:

Lugar	/5	Evocación	/3	Escribir	/1
Tiempo	/5	Nominación	/2	Copiar	/1
Registro	/3	Repetir	/1	Orden	/3
Calculo	/5	Leer	/1		

TOTAL: _____/30

WEBSTER (Última dosis hace _____)

ABC		Temblor		Equilibrio	
Facies		Rigidez		Marcha	
Habla		Bradiclesia		Braceo	
Seborrea		Postura			

TOTAL: _____/30

Bibliografía

1. Atsushi Umemura, Jurg L. Jaggi, Howard I. Hurtig, Andrew D. Siderowf, Amy Colcher, Matthew B. Stern, and Gordon H. Baltuch, (2003). Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *Journal of Neurosurgery*, 98(4), 779-784.
2. A. Stefani, V. Trendafilov, C. Liguori, E. Fedele, S. Galati. Subthalamic nucleus deep brain stimulation on motor-symptoms of Parkinson's disease: Focus on neurochemistry. *Progress in Neurobiology*. 2017. 151(157-174).
3. Avi Karni, Gundela Meyer, Christine Rey-Hipolito, Peter Jezard, Michelle M. Adams, Robert Turner, and Leslie G. Ungerleider. The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *PNAS*, 95, 861868.
4. Beigi, M., Wilkinson, L., Gobet, F., Parton, A., & Jahanshahi, M. (2016). Levodopa medication improves incidental sequence learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 93, 09 -19
5. Benjamin C.L. Lai, Joseph K.C. Tsui, (2001). Epidemiology of Parkinson's Disease. *BC Medical Journal*, 43(3), 133-137.
6. Chandler E. Gill, Laura A. Allen, Peter E. Konrad, Thomas L. Davis, Mark J. Bliton, Stuart G. Finder, Michael G. Tramontana, C. Chirs Kao, Michael S. Remple, Courtney H. Bradenham, P. Charles, (2011). *Neuromodulation*. 14, 515-522.
7. Cristina Tassorelli, Simona Buscone, Giorgio Sandrini, Claudio Pacchetti, Anna Furnari, Roberta Zangaglia, Michelangelo Bartolo, Giuseppe Nappi, Emilia Martignoni, (2009). The role of rehabilitation in deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15, 675-681.
8. Dag Aarsland, Martin Wilhelm Kurz, (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2), 18-22.
9. Danealt JF, et al., (2015). Physical activity in advanced Parkinson's disease: impact of subthalamic deep brain stimulation. *Journal of Parkinson's Disease*, 5(1):85-93.
10. Dong-Churl Suh, Rajesh Pahwa, Usha Mallya, (2012). Treatment patterns and associated costs with Parkinson's disease levodopa induced dyskinesia. *Journal of the Neurological Sciences*, 319, 24-31.
11. E.D. Anderson, F.B. Horak, M.R. Lasarev, and J. G. Nutt, (2014). Performance of a motor task learned ON levodopa deteriorates when subsequently practiced OFF. *Movement Disorders*, 29(1), 54-60.
12. Moro E., Et al, (2010). Long-Term Results of a Multicenter Study on Subthalamic and Pallidal Stimulation in Parkinsons Disease. *Movement Disorders*, 25 (5), 578-586.
13. Elise D. Anderson, Fay B. Horak, Michael R. Lasarev, and John G. Nutt, (2014). Performance of a Motor Task Learned on Levodopa Deteriorates When Subsequently Practiced off. *Movement Disorders*, 2014, 29(1): 54-60.
14. Francesca Magrinelli, Alessandro Picelli, Pierluigi Tocco, Angela Federico, Laura Roncari, Nicola Smania, Giampietro Zanette, and Stefano Tamburin

- (2016). Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Disease*. 2016, 9832839, 18
15. Genko Oyama, Kelly D. Foote, Charles E. Jacobson IV, Frances Velez-Lago, Criscely Go, Natlada Limotai, Pamela R. Zeilman, Janet Romrell, Samuel S. Wu, Dan Neal y Michael S. Okun, (2012). GPi and STN deep brain stimulation can suppress dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 18, 814-818.
 16. Gustavo Pradilla A., Boris E. Vesga A., Fidas E. León-Sarmiento y grupo GENECO, (2003). *Revista Panamericana de Salud Pública*. 14(2), 104-111.
 17. Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease, (2009). *Mov Disord*, 405-415.
 18. Hoon-Ki Min , et.al (2012). Deep brain stimulation induces BOLD activation in motor and non-motor networks: An fMRI comparison study of STN and EN/GPi DBS in large animals. *NeuroImage*, 63, 14081420.
 19. Horiba Mitsuya, et.al.,(2019). Impaired Motor Skill Acquisition Using Mirror Visual Feedback Improved by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Patients With Parkinson's Disease. *Neuroscience*. 13.602.
 20. Jean-Francois Daneault, Abbas F. Sadikot, Sébastien Barbat-Atigas, Mylne Aubertin-Leheudre, Nicolas Jodoin, Michel Panisset and Christian Duval, (2015). *Journal of Parkinsons Disease*, 5(1), 85-93.
 21. Jessop R.T., Horowicz C. y Dibble L. E. (2006). Motor learning and Parkinson disease: Refinement of movement velocity and endpoint excursion in a limits of stability balance task. *Neurorehabil Neural Repair*. 20(4):459-67.
 22. Jörn Diedrichsen and Katja Kornysheva.(2015) *Motor skill learning between selection and execution*. Europe PMC Funders Group. 227–233
 23. Karin Foerde y Daphna Shohamy, (2011). The role of the basal ganglia in learning and memory: Insight from Parkinson's disease. *Neurobiology of Learning and Memory*. 96, 624636.
 24. Landers MR, Hatlevig RM, Davis AD, Richards AR, Rosenlof LE.(2015) Does attentional focus during balance training in people with Parkinson's disease affect outcome? A randomised controlled clinical trial. *Clin Rehab*. 30:53–63.
 25. Lisa M. Muratori, Eric M. Lamberg, Lori Quinn and Susan V. Duff, (2013). Applying principles of motor learning and control to upper extremity rehabilitation. *Journal of Hand Therapy*, 26(2), 94103.
 26. Li Qian et al, (2012). Therapeutic Deep Brain Stimulation in Parkinsonian Rats Directly Influences Motor Cortex. *Neuron*. 76, 10301041
 27. Lorraine V Kalia and Anthony E. Lang, (2015). Parkinson's Disease. *The Lancet*. Volumen 386, ISSUE 9996, P896-912,
 28. Maren Carbon, David Eidelberg. Functional imaging of sequence learning in Parkinson's disease, (2006). *Journal of the Neurological Sciences*, 248: 72 77.
 29. Mariana Moschovich, Alexandre Novicki Francisco, Erich Talamoni Fonoff, Manoel

- Jacobsen and Helio A.G. Teive, (2014). Freezing of Gait 3 Years After Bilateral Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation In Generalized Dystonia. *Movement Disorders, Case Report*, 263-264.
30. Marinelli L., Quartarone A., Hallett M., Frazzitta G., Ghilardi M. F., (2017). *The many facets of motor learning and their relevance for Parkinson's disease*. *Clinical Neurophysiology*. 1127–1141
 31. M. C. Rodriguez-Oroz, J. A. Obeso, A. E. Lang, J.-L. Houeto, P. Pollak, S. Rehn-crona, J. Kulisevsky, A. Albanese, J. Volkmann, M. I. Hariz, N. P. Quinn, J. D.
 32. Meg E Morris, (2000). Movement Disorders in People With Parkinson Disease: A Model for Physical Therapy. *Journal of the American Physical therapy Association*, 80(6), 578-597.
 33. Felice Ghilardi, Andrew S. Feigin, Fortunato Battaglia, Giulia Silvestria, Paul Mattis, David Eidelberg, Alessandro Di Rocco, (2007). L-Dopa infusion does not improve explicit sequence learning in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 13, 146151.
 34. M. Jahanshahi, C. M. A. Ardouin, R. G. Brown, J. C. Rothwell, J. Obeso, A. Albanese, M. C. Rodriguez-Oroz, E. Moro, A. L. Benabid, P. Pollak and P. Limousin-Dowsey, (2000). The impact of deep brain stimulation on executive function in parkinson's disease. *Brain*, 123, 1142-1154.
 35. Meissner S.N., Krausea V., Südmeyerb V., Hartmanna C.J., Pollok B., (2018). The significance of brain oscillations in motor sequence learning: Insights from Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical*, 448-457.
 36. Monika Potter-Nerger y Jens Volkmann, (2013). Deep Brain Stimulation for Gait and Postural Symptoms in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 28(11): 1609-1615.
 37. Morten L. Kringelbach, Ned Jenkinson, Sarah L.F. Owen and Tipu Z. Aziz, (2007). Translational principles of deep brain stimulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 623-635.
 38. Nolan R. Williams, Kelly D. Foote and Michael S. Okun, (2014). Subthalamic Nucleus Versus Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation: Translating the Rematch Into Clinical Practice. *Movement Disorders*, 24-35.
 39. Nutt, J. G., Lea, E. S., Van Houten, L., Schuff, R. A. and Sexton, G. J. (2000), Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: Differing effects of brief and continued practice. *Mov. Disord.*, 15: 843-849.
 40. Olson, M., Lockhart, T. E., & Lieberman, A. (2019). Motor Learning Deficits in Parkinson's Disease (PD) and Their Effect on Training Response in Gait and Balance: A Narrative Review. *Frontiers in neurology*, 10, 62. doi:10.3389/fneur.2019.00062
 41. Parkinson's Disease Foundation, (2015). Statistics on Parkinson's. Recuperado de <http://www.pdf.org/en/parkinson-statistics>
 42. Per Svenningsson, Eric Westman, Clive Ballard y Dag Aarsland. (2012). Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment, *Lancet Neurology*, 11, 697-707.

43. Peter Redgrave, et al., (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(11), 760-772.
44. Philippe Huot, Tom H. Johnston, James B. Koprach, Susan H. Fox, and Jonathan M. Brotchie, (2013). The Pharmacology of L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *Pharmacology*. 65 (1) 171-222.
45. Pompeu J.E., et al., (2012). Effect of Nintendo Wii™-based motor and cognitive training on activities of daily living in patients with Parkinson's disease: a randomised clinical trial. *Physiotherapy*. 98(3):196-204
46. Rocco Agostino, Jerome N. Sanes and Mark Hallett, (1996). Motor skill learning in Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 139 (218-226).
47. Rueda D. Laura, et al., (2019). Age-related differences in neural spectral power during motor learning. *Neurobiology of Aging*. 77 (44-57)
48. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P. (2007) Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain*. 130:1596–1607.
49. Tao Wu, Mark Hallett, Piu Chan, (2015). Motor automaticity in Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 82, 226-234.
50. Tucker H.R., et al., (2017). Deep brain stimulation of the ventroanterior and ventrolateral thalamus improves motor function in a rat model of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 317 (155-167)