



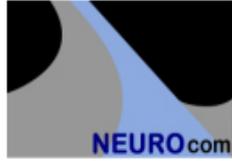
Universidade de Vigo

MÁSTER UNIVERSITARIO EN NEUROCIENCIA

Memoria del Trabajo Fin de Máster titulado:

**“Estudio de la fatiga en pacientes con
enfermedad de Parkinson: estudio preliminar”**

Por Humberto Verdes



Grupo de Neurociencia
y Control Motor



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

El presente trabajo, titulado “*Estudio de la fatiga en pacientes con enfermedad de Parkinson: estudio preliminar*” ha sido realizado por el alumno Humberto Verdes Verdes bajo nuestra supervisión en las instalaciones del laboratorio de investigación del grupo NEUROcom de la UDC situado en departamento de medicina de la facultad de ciencias de la salud durante el curso 2014-2015.

El trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser presentado y defendido públicamente como trabajo Fin de Máster.



Pablo Arias Rodríguez



J. Casto Rivadulla Fernández



Humberto Verdes Verdes

INDICE.....	3
1.-Resumen	5
2.-Introducción	6
2.1.- Enfermedad de Parkinson (EP).....	6
2.1.1.- Breve perspectiva histórica	
2.1.2.-Incidencia y prevalencia	
2.1.3.-Síntomas de la EP	
2.1.4.-Fatiga como síntoma en EP	
• Relevancia	
• Posibles orígenes	
2.2.-Fatiga: Definición y clasificación.....	8
2.2.1.-Fatiga central y periférica. Definiciones.....	9
2.2.2.-Técnicas de evaluación de la fatiga central y periférica....	11
-Perspectiva histórica. Cuestionarios subjetivos	
y búsqueda de herramientas objetivas.....	11
-Estimulación magnética transcraneal (EMT).....	13
Potencial motor evocado (PME)	
Período de silencio (PS)	
-Reflejo H y onda M máxima.....	15
-Potencial de preparación (RT).....	16
2.2.3.-Aplicación de técnicas de evaluación de fatiga en EP.....	17
- Marcadores neurofisiológicos. Variables.	
- Patrones de comportamiento de esas variables	
en comparación con sujetos sanos	
2.2.4.- Justificación del estudio.....	19
3.-Objetivos	20
4.-Sujetos, Materiales y métodos	20
4.1.-Sujetos.....	20

4.2.-Criterios de exclusión.....	20
4.3.-Materiales.....	21
4.4.- Métodos de la revisión bibliográfica.....	22
4.5.-Métodos y procedimiento del trabajo.....	23
4.6.-Variables analizadas.y unidades de expresión.....	25
5.-Resultados	26
5.1.-Valores de duración y fuerza en Contracción voluntaria submáxima isométrica	26
5.2.-Estimulación magnética transcraneal (EMT).....	27
5.2.1.-Potencial motor evocado (PME).....	27
5.2.2.-Período de silencio (PS).....	30
5.3.-Reflejo H y onda M máxima	30
5.4.-Evolución de PME y PS obtenidos con EMT	31
6.-Discusión	33
7.-Conclusión	36
8.- Agradecimientos.....	37
9.-Referencias	38

1.- Resumen

Antecedentes: Una de las quejas más habituales de los enfermos de Parkinson (EP) es la fatiga. La misma tiene un impacto perjudicial muy significativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Los mecanismos que subyacen a este síntoma aún no son bien conocidos. Para el estudio de la fatiga se hace necesario establecer unos marcadores neurofisiológicos y observar si su comportamiento difiere en EP y en personas sanas. La comprensión de estos mecanismos podría ayudar a optimizar los tratamientos del síntoma. *Objetivos:* Revisar las distintas técnicas funcionales objetivas para la evaluación de la fatiga, y su aplicación en EP; e iniciar un protocolo (preliminar) que permita la evaluación de la fatiga en EP, y por tanto establecer marcadores específicos objetivables. *Método:* Los 8 participantes incluían: 2 EP, 3 jóvenes sanos y 3 mayores sanos. Para la evaluación de la fatiga se utilizaron técnicas neurofisiológicas durante la acción del músculo flexor radial del carpo; estas fueron la estimulación magnética transcraneal (EMT) de M1, a través del cual obtenemos la amplitud del potencial motor evocado (PME) y el período de silencio (PS); y la estimulación eléctrica sobre el nervio que permite obtener la onda H y la onda M máxima. La tarea realizada consistía en realizar una contracción voluntaria submáxima (CVSM) isométrica de forma prolongada, hasta el fallo muscular. *Resultados:* El análisis preliminar (caso a caso) de las variables reflejan que: la duración de la prueba de CVSM presenta una gran variabilidad entre los sujetos. En el PME se observa un crecimiento sustancial de su tamaño durante la CVSM. Tanto el PME como el PS tienen, en general, una tendencia a incrementarse con la fatiga en todos los grupos. *Discusión:* El protocolo es viable a pesar de algunas dificultades, como la constatación, ya observada en otros estudios, de que la intensidad de estimulación eléctrica para conseguir la onda M máxima es mal tolerada o no tolerada por algunos sujetos, por lo cual habría que buscar alguna alternativa para el registro de las variables obtenidas con esta técnica.

2.- Introducción.-

2.1.- Enfermedad de Parkinson

2.1.1.- Breve perspectiva histórica. La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por primera vez de forma exhaustiva a principios del siglo XIX por alguien que la padecía, Wilhelm Von Hubolt, aunque ya anteriormente existen descripciones que se podrían adaptar a los síntomas de esta enfermedad neurodegenerativa. Posteriormente, en el año 1817, el Sr James Parkinson, describe seis casos y realiza la primera aproximación a la enfermedad más allá de la mera descripción de sus síntomas. Años más tarde, el Francés Jean-Martin Charcot, profundiza en el conocimiento de la EP y propone el nombre de Parkinson en reconocimiento a las aportaciones realizadas por el inglés. En ésta época el conocimiento de las estructuras neuroanatómicas y del funcionamiento neurofisiológico era muy escaso y hubo que esperar hasta 1893, año en el que un discípulo de Charcot, Edouard Brissaud, empieza a hablar del cerebro medio y su deterioro como estructura cerebral que subyace al desarrollo de la EP. Ya en el primer tercio del siglo XX, Cécile y Oskar Vogt, se centran en la importancia de daños en los ganglios de la base en la aparición de la enfermedad. Posteriormente, ya en los años 80 del siglo XX, Marsden y DeLong publican " La misteriosa función motora de los ganglios basales", obra en la cual profundizan en el fisiología de la enfermedad y señalan a la destrucción de las células dopaminérgicas como responsables del desarrollo de la EP (Arias y Cudeiro, 2015).

2.1.2.- Incidencia y Prevalencia. Los datos de incidencia y prevalencia de EP se han de tomar con precaución debido a las diferentes metodologías en la toma de datos en diferentes países, Aún así, la EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa con mayor prevalencia, afectando a más del 1% de la población mayor de 60 años o a un 4% de los mayores de 80 años, en los países industrializados (Mata , Shi, Agarwal, et al., 2010). Se calcula que en estos países, en el año 2030 habrá más de 8 millones de EP (Stevens-Lapsley, Kluger y Schenkman, 2012). Se prevee , además, que debido al envejecimiento de la población, así como por el aumento de la esperanza de vida, tanto la incidencia como la prevalencia de la EP se incrementen de forma sustancial en las próximas décadas. En España, la incidencia de EP en sujetos entre 65 a 85 años se sitúa en 186 por cada 100.000/año (Benito-Leon y al., 2004). En prevalencia la cifra total de

EP en España se calcula entre 120.000 y 150.000 aunque hay estudios que demuestran que la EP podría estar infradiagnosticada (Sevillano-Garcia y al., 1999)

2.1.3.- Síntomas de la EP. En la actualidad, la clasificación de los síntomas en la EP, los divide en dos grupos principales (Arias y Cudeiro, 2015).

-Síntomas motores, entre los cuales se encuentran los cardinales.- Temblor en reposo, rigidez, acinesia/bradicinesia, Inestabilidad postural

-Síntomas no motores.- Cognitivos (Ansiedad, bradifrenia, demencia, depresión, alteraciones del sueño) entre otros como: facies de máscara, sialorrea, disfunción olfativa, distonías musculo esqueléticas, sudoración excesiva etc

2.1.4.- Fatiga como síntoma en EP. Una revisión de Cano de la Cuerda, (2010), en personas con EP concluye que la producción de fuerza muscular en EP está disminuida si lo comparamos con sujetos control de la misma edad. Además, esta pérdida de fuerza es bilateral y se hace más notoria en actuaciones de velocidad y a medida que la enfermedad progresa. Los motivos que causan este déficit no están claros aunque podrían estar relacionados con el sedentarismo al que conduce esta enfermedad. Una explicación alternativa puede estar en un déficit de activación central de los músculos. Es importante determinar si estos déficits de activación central están presentes en la EP. Otros autores como Lou et al., (2001) han demostrado que los pacientes con EP tienen una mayor fatiga física y mental que los grupos control sanos.

Las sensaciones de fatiga son relatos muy extendidos en gran número de enfermos que sufren patologías que afectan al SNC. En diferentes patologías donde la fatiga es frecuente se ha asociado a diferentes disfunciones cerebrales y neuromusculares, y por tanto, a fisiopatologías distintas. Las causas pueden ser diversas, y así, hay estudios que señalan hipometabolismo en determinadas áreas cerebrales, como corteza frontal y ganglios basales (Zwarts, 2008). Su origen también parece tener relación con una disfunción en circuitos inhibitorios en la corteza, o también con daño axonal difuso o atrofia cerebral.

Posiblemente la investigación en fatiga requiera de una diferenciación entre: fatiga primaria (independiente como síntoma) y secundaria (deriva de otro síntoma; ej.- depresión) (Friedman et al., 2007).

La importancia de la fatiga en EP como síntoma independiente, viene avalada por los siguientes datos de cuestionarios a EP. Del total de pacientes con enfermedad de parkinson, un tercio considera la fatiga su síntoma más incapacitante, incluyendo los síntomas motores de la EP. Cincuenta y ocho por ciento considera la fatiga como uno de sus tres síntomas más incapacitantes. Sesenta y siete por ciento informaron que su fatiga con EP era cualitativamente diferente de la fatiga que experimentaron antes de la aparición de la enfermedad de Parkinson (Friedman et al., 2007). Por otro lado, la fatiga, una vez presente, a menudo persiste y tiende a empeorar con el tiempo.

En EP, la fatiga está, por lo menos parcialmente, relacionada con la deficiencia de dopamina en ganglios basales que provoca esta enfermedad y algunos estudios muestran que la administración de L-Dopa, normaliza la excitabilidad de las neuronas motoras corticales antes, durante y después de un ejercicio de fatiga (Lou et al., 2003). De esta manera, estos autores relacionan la aparición de fatiga con la disminución de excitabilidad cortical que se manifiesta en EP. La fatiga, quizás, sea el resultado común de la expresión de determinadas condiciones físicas o neurológicas que subyacen a diferentes tipos de pacientes aunque su patología esté causada por distintos mecanismos fisiopatológicos (Zwarts, 2008).

Diversos estudios de fatiga sostienen que, para su explicación se han de tener en cuenta tanto la fatiga periférica como la fatiga central (definidas posteriormente), así como el grado de importancia de cada una. Recurrir solo a una de ellas resultaría una explicación parcial e incompleta de éste síntoma (Paul et al., 2000).

2.2.-Fatiga: Definición y clasificación

Aunque no hay una definición universalmente aceptada de fatiga, se pueden establecer diferentes aproximaciones. La fatiga se puede dividir en función de varias dimensiones, así, en función del lugar en el que se produce puede ser : Fatiga Central o Fatiga Periférica (en esa división se profundizará más adelante). La fatiga central, a su vez, se puede dividir en fatiga mental (enlentecimiento de los procesos cognitivos) y fatiga del sistema motor. En función de la duración, la fatiga puede ser: Fatiga aguda (vinculada a un evento temporal que va a producir una reducción en el rendimiento de un ejercicio determinado y puede representar, evolutivamente, un sistema de protección orgánica ante el daño ocasionado por la propia contracción muscular); y

fatiga crónica (viene definida por la presencia de fatiga continua durante un mínimo de 6 meses y se explica por deterioro orgánico). La fatiga es un fenómeno común en la población general, pero algunos estudios han encontrado una prevalencia significativamente más alta de fatiga en EP (Karlsen, 1999), y dentro de estos, la prevalencia parece ser más alta en mujeres que en hombres (Beiske, 2010).

Desde un punto de vista fisiológico, la fatiga (principalmente del sistema motor) es una reducción de la fuerza de contracción muscular producida por ejercicio o activación reciente y que podría deberse no solo a cambios en el sistema periférico a nivel muscular, sino también a fallos en el SNC, en la generación o propagación de los impulsos nerviosos hasta el músculo (Stevens-Lapsley, 2012). Los mecanismos a través de los cuales se produce fatiga, son mal entendidos, e incluso la palabra fatiga, puede significar cosas distintas para un fisiólogo y para un no experto (Gandevia, 2001). Otra definición, sería que la fatiga es cualquier reducción en la habilidad de un músculo para generar fuerza o potencia producida en ejercicio sin considerar si la tarea puede o no ser sostenida. (Bigland-ritchie y Woods, 1984). Es decir, la fatiga sería cualquier disminución de la capacidad de generar fuerza durante un ejercicio, situación que puede ser revertida por el descanso.

2.2.1.- Fatiga central y periférica. Explorar del sistema motor puede proporcionar luces acerca del mecanismo que subyace a la fatiga, de la cual se sabe que puede ser debida a factores centrales y periféricos, sin embargo, el rol de los factores centrales ha sido poco estudiado (Rodrigues,, Mastaglia, Thickbroom,2009).

Así, durante el ejercicio, el fallo para mantener la fuerza máxima puede deberse a :

- Fatiga periférica.- que se desarrolla por mecanismos que acontecen en la propia placa motora o distal a esta.
- Fatiga central.-fallo en la activación voluntaria del músculo, proximal a la unión neuromuscular. Se caracteriza por un fallo progresivo para estimular a las Motoneuronas (MNR) voluntariamente, es decir, una reducción progresiva de la activación muscular voluntaria durante el ejercicio. Parte de esta fatiga central es supraespinal.

Así pues, desde un punto de vista fisiológico, la fatiga puede tener origen central o periférico y puede estar ocasionada a varios niveles del sistema nervioso central (estructuras subcorticales, corteza motora y medula espinal) y periféricamente en la unión neuromuscular, o en el propio músculo.

La fatiga periférica (FP) es principalmente atribuida a cambios en los niveles de iones intracelulares, cambios que afectan negativamente a la fuerza de contracción del músculo. Una de las teorías para explicar la fatiga muscular periférica es que la acumulación de lactato y K^+ extracelular junto con la acidificación por disminución del PH, inhiben las proteínas miofibrilares (Zwats, 2008). Otros autores como Allen, (2004), no encuentran cambios sinificativos en el PH pero si un fallo en la cinética del Ca^{++} como causa principal de fatiga periférica.

La medida más directa de FP, es el cambio que se produce en fuerza, en respuesta a la estimulación eléctrica durante el reposo después del ejercicio, en relación con la fuerza pre-estimulación, lo cual revelará cualquier pérdida de fuerza en el tejido muscular después de la activación constante. (Fig.-1)

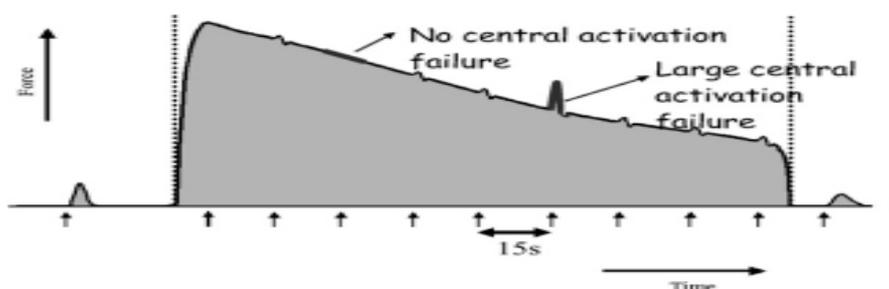


Figura 1.- (Tomada de ZWARTS. 2008) Representación esquemática de la fatiga fisiológica. La figura muestra la reducción más o menos lineal, a lo largo del tiempo (2 min) de la fuerza voluntaria máxima (En el eje Y). Las flechas indican el momento de estimulación sobreimpuesta a la CVM en la placa motora neuromuscular. La contracción interpolada ha inducido incrementos en la fuerza muscular como ejemplos de fallo en la activación central (FAC). La carencia de respuesta indica una activación voluntaria máxima completa en el músculo. Las contracciones inducidas en descanso son visibles antes y después de la CVM, siendo la forma de onda en descanso post-experimental, más baja y más lenta, indicativo de fatiga periférica (Schillings, 2005).

Fatiga central (FC) es una adaptación de origen central que sigue a un esfuerzo prolongado, el cual conduce a una falta de habilidad para comandar voluntariamente el reclutamiento completo de MNr (Di Lazzaro et al., 2003). La fatiga central tiene componentes tanto físicos como mentales y se caracteriza por presentar una dificultad

en la iniciación y el mantenimiento de las tareas mentales y físicas en ausencia de deterioro físico o motor. Por otro lado, la severidad de la fatiga motora central no se correlaciona con la de la fatiga mental, lo que sugiere que las dos son independientes (Friedman et al., 2007).

Durante la evaluación con EMT en reposo, la fatiga central se manifiesta en un incremento inicial seguida de una reducción por debajo de los niveles de base en el PME (Brasil-Neto et al., 1993). Si el músculo recibe una estimulación sub-óptima desde el SNC, no será capaz de desarrollar su capacidad de fuerza máxima y será un fallo de activación central (FAC). Un incremento de FAC durante el ejercicio se denomina fatiga central (Zwarts, 2008).

2.2.2.- Técnicas de evaluación de la fatiga central y periférica. Desde una perspectiva subjetiva para la evaluación de la fatiga se utilizan escalas con cuestionarios como el "Checklist Individual Strength (CIS)" o el "Abbreviated Fatigue questionnaire (AFQ)", útiles para valorar la fatiga desde la percepción del paciente (Zwarts et al., 2008). Sin embargo, para optimizar y objetivar el estudio de la fatiga, es necesario entender la fisiopatología que subyace a su aparición, y de ahí, la importancia de definir variables mensurables. Para esta labor se han desarrollado diferentes herramientas y técnicas que hacen posible obtener marcadores neurofisiológicos.

Desde un punto de vista fisiológico, la fatiga, se define como la reducción, en la duración y/o capacidad de generar fuerza máxima, expresada en el deterioro de la contracción voluntaria máxima (CVM) (Gandevia et Al., 2001). Desde el punto de vista clínico, no ha sido investigado hasta hace pocos años, seguramente debido a que era considerado un síntoma subjetivo y mal definido (Lou et al., 2001), sin embargo, su importancia y presencia en gran número de enfermedades ha determinado que en la actualidad se le preste una gran atención en trabajos de investigación.

Inicialmente, la limitación de medios llevó a achacar la fatiga a motivos musculares, ósea, periféricos, aunque se sabía que, de algún modo, el SNC tenía su importancia en la aparición de la fatiga ya que, cuando la contracción voluntaria central había dejado de ser efectiva, la estimulación eléctrica de ese nervio o músculo, todavía provocaba contracción (Gandevia, 2001). Además, en la primera mitad del siglo XX, las técnicas para determinar la fatiga central no eran rigurosas, con malos resultados y por ello a menudo eran ignorados. Esto explica el retraso en establecer el importante rol

que juegan los mecanismos centrales en la fatiga muscular en humanos. Actualmente los cambios en el SNC durante el ejercicio pueden ser medidos y se ha podido averiguar que éstos son, a menudo, la causa de una disminución de la fuerza de contracción (Gandevia, 2001).

La fuerza real ejercida es un parámetro esencial en la investigación de la fatiga y se mide con un dinamómetro. Esa fuerza es a menudo expresada como un porcentaje de la fuerza máxima (ej. 30%), además, la disminución de la fuerza se toma como una medida de la severidad de la fatiga, sin embargo, para determinar si esta disminución es central o periférica, se debe de profundizar en su medición y análisis (Gandevia, 2001).

Para investigar la fatiga central así como los mecanismos que subyacen, aún no bien entendidos, se utilizan diversos métodos basados en que la activación voluntaria de las MNr y fibras musculares es subóptima y que la fuerza voluntaria máxima desarrollada es menor de la que realmente se podría realizar. El método más utilizado es el de "twitch interpolation", contracción interpolada (CINT), que es una técnica para medir la activación voluntaria máxima. En la CINT, uno o más estímulos eléctricos o magnéticos son aplicados durante un esfuerzo voluntario en el axón motor que inerva el músculo, en corteza motora, o en la propia placa motora.

Estas estimulaciones producen respuestas que se registran a través de EMG y se pueden analizar distintas variables como la amplitud, la frecuencia de la señal y la velocidad de conducción nerviosa entre otros. Así, por ejemplo, la amplitud de la onda obtenida en el EMG e inducida por EMT es una medida de la excitabilidad del tracto cortico-espinal y durante las contracciones sub-máximas, la amplitud aumenta debido al reclutamiento de más unidades motoras y a un incremento en la frecuencia de disparo.

Técnicas de evaluación en fatiga. Opciones

<u>Contracción</u>	<u>Durante</u>	<u>Cont. Voluntaria</u>	<u>Estimulación</u>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Isométrica</i> ▪ Heterométrica o Isotónica ▪ Auxotónica ▪ Isocinética 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Reposo previo</i> ▪ <i>Contracción sostenida</i> ▪ C. continua de corta duración. ▪ <i>Reposo postc.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Máxima ▪ <i>Sub-máxima (% de CVM)</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>EMT</i> ▪ EET ▪ EEP ▪ PR

Figura.- 2.- Se puede observar las diferentes técnicas de evaluación en fatiga y las distintas circunstancias de contracción en las cuales se aplican. EMT (Estimulación magnética transcranial), EET (Estimulación eléctrica transcranial), EEP (Estimulación eléctrica periférica en MNr), PR (Potencial de preparación). En cursiva las más utilizadas.

- **EMT.** Tanto la EMT como la estimulación eléctrica (EET) de la corteza motora se han utilizado para estudiar la fatiga producida en los niveles más altos del SNC (Zwarts 2008), sin embargo, en la actualidad es más utilizada la EMT ya que una de sus grandes ventajas es la ausencia de sensaciones dolorosas, lo que, junto a su alta seguridad e inocuidad ha permitido abrir nuevas fronteras en los esfuerzos investigadores relativos al comportamiento motor (Fernández del Olmo y Cudeiro, 2004). La EMT es una técnica estándar no invasiva que puede ser utilizada para evaluar cambios en la excitabilidad del SNC (Rothwell et al., 1991). Su uso, pone de manifiesto los cambios en las respuestas a EMT durante contracción voluntaria isométrica submáxima sostenida (30% de la CVM) de un músculo (el utilizado en este estudio es el flexor radial del carpo (MFRC)), así como durante un subsiguiente periodo de recuperación. La EMT aplicada durante contracción muscular produce dos variables, el PME y el PS, que pueden ser registradas a través de EMG en el músculo que se estimula. En personas sanas, normalmente el PME y el PS en EMG en músculo en CV submáxima, disminuyen gradualmente hasta la claudicación durante la contracción isométrica y se incrementan a partir de ese momento (Ljubisavljevic et al., 1996). Los PMEs obtenidos en reposo inmediatamente después de la contracción de fatiga son más grandes (fenómeno de facilitación), mientras que los suscitado más tarde durante el período de recuperación no difieren significativamente de los controles.

Los datos son controvertidos ya que la salida desde la corteza motora en reposo y en activación voluntaria son diferentes y las respuestas a la EMT son, a menudo, submáximas. Cualquier cambio en la respuesta motora puede, por lo tanto, solo ser interpretada como un cambio en la excitabilidad (balance de vías excitatorias e inhibitorias) de la corteza motora inducida por el estímulo (Zwart, 2008). Con la utilización de la EMT se pueden evaluar efectos compatibles con la excitación o la inhibición de la corteza.

El PS cortical se define como una interrupción parcial o completa de la actividad electromiográfica tónica voluntaria en el músculo activado mediante la EMT y se mide desde el final del PME hasta que comienza nuevamente la actividad electromiográfica. Este periodo de silencio varía con la intensidad de la estimulación y está poco afectado por el nivel de contracción muscular (Inghilleri, 1993). La EMT evalúa efectos inhibitorios a nivel cortical con periodos de silencio en el EMG después del PME producido durante una contracción voluntaria (Gandevia, 2001) y es probable que en este hecho estén involucradas interneuronas inhibitorias MI mediadas por receptores GABA-B a nivel cortical y fenómenos de inhibición recurrente y post-hiperpolarización mediadas por interneuronas locales a nivel espinal (Gandevia, 2001). Cuando la intensidad del estímulo se incrementa, el periodo de silencio se alarga y la duración de este periodo de silencio parece independiente del nivel de la contracción voluntaria, especialmente con estímulos de alta intensidad. Así, si bien la duración del PS depende principalmente de la actividad del SNC que indica el nivel de inhibición en la corteza en el momento del estímulo, la magnitud del PME podría estar influenciada por cambios en las neuronas de la médula espinal y en la excitabilidad de los músculos y el nivel previo de fuerza muscular. La contribución de los cambios en los niveles por debajo de la corteza motora debería, por tanto, también ser tomada en cuenta.

La estimulación, tanto eléctrica como magnética, en corteza durante CVM, produce pequeños pero progresivos incrementos en la fuerza del músculo (Gandevia, 1998). Esto puede ser debido a que durante la fatiga, si la EMT puede incrementar la fuerza de contracción en el músculo, es que previamente había un efecto limitante en vías superiores y esto contribuye a la aparición de la fatiga central y debe de haber algún elemento produciéndola por encima de la neurona motora espinal. Por tanto, el hecho de que se produzca un progresivo incremento en la fuerza durante la contracción al

estimular a nivel cortical, indica un componente supraespinal central en cualquier fatiga (Gandevia, 2001)

Si estimulamos con EMT en corteza motora con el músculo en reposo pero un tiempo después (no inmediatamente) de la tarea fatigante, el PME obtenido es menor durante aproximadamente media hora después de un ejercicio de fatiga, sin embargo si estimulamos con EMT inmediatamente después de parado el ejercicio, la contracción y el PME obtenido es mayor. A este fenómeno se le llama facilitación postcontracción (Brasil-Neto et al., 1993). Esta facilitación dura poco tiempo (30-180 s) e implica un previa excitación cortical pero no está directamente relacionada con la fatiga ya que se da tanto con contracciones cortas o largas, incluso con bajo esfuerzo (20% de CVM). Estos dos fenómenos, tanto la inhibición post período de fatiga como la facilitación post contracción no pueden ser explicadas solo por efectos a nivel de las neuronas motoras pero tampoco solo por efectos de cambios en la excitabilidad de la corteza motora ni de la fatiga central.

- **Onda H y M.** Con ésta técnica vamos a obtener, por medio de estimulación eléctrica directa en nervio, dos PMEs: la onda M máxima (permite analizar cambios en la fatiga periférica) y onda H (permite evaluar la integridad funcional del arco reflejo monosináptico y por tanto es una medida de la excitabilidad de las motoneuronas espinales). Cuando se incrementa la intensidad del estímulo, la amplitud de la respuesta M se incrementa y la amplitud del reflejo H se reduce. Con un estímulo supra-máximo, el reflejo H desaparece y es reemplazado algunas veces por la onda F. La H máxima se logra a intensidades moderadas, sin embargo, las intensidades de estimulación necesarias para obtener la onda M máxima son muy molestas y a veces no bien soportadas por algunos sujetos. La onda H es un reflejo espinal mono-sináptico que evalúa la vía sensorial aferente Ia y la vía motora eferente α . Aparece con un estímulo sub-máximo muy brevemente después que la respuesta M (que es la respuesta directa del músculo al estímulo eléctrico y su variación podría implicar fatiga periférica)

La curva de reclutamiento de la onda H es regular y propia para cada músculo, en este tipo de experimentos se suelen utilizar, bien el sóleo en pierna o bien el que se ha usado en este trabajo, el flexor carpi radialis en antebrazo. Para ello, las fibras nerviosas Ia son excitadas por un electrodo en el nervio mediano. La respuesta depende de la intensidad del estímulo: con un estímulo débil se provoca un reflejo H puro,

porque el umbral de activación de las fibras Ia es menor que el de los axones motores, mientras que a medida que se incrementa la intensidad del estímulo eléctrico se reclutan mayor cantidad de fibras Ia y con posterioridad, la activación de los axones motores. Cuando se alcanza este umbral motor, parte del potencial de acción que viaja a través del arco mono-sináptico es cancelado por la conducción de un potencial motor antidrómico y se provoca la disminución de la amplitud de la onda H y la aparición de la onda M. La medición de la amplitud máxima de la onda M es indicativa de la activación del total de los axones de las MNrs. (ver figura 3).

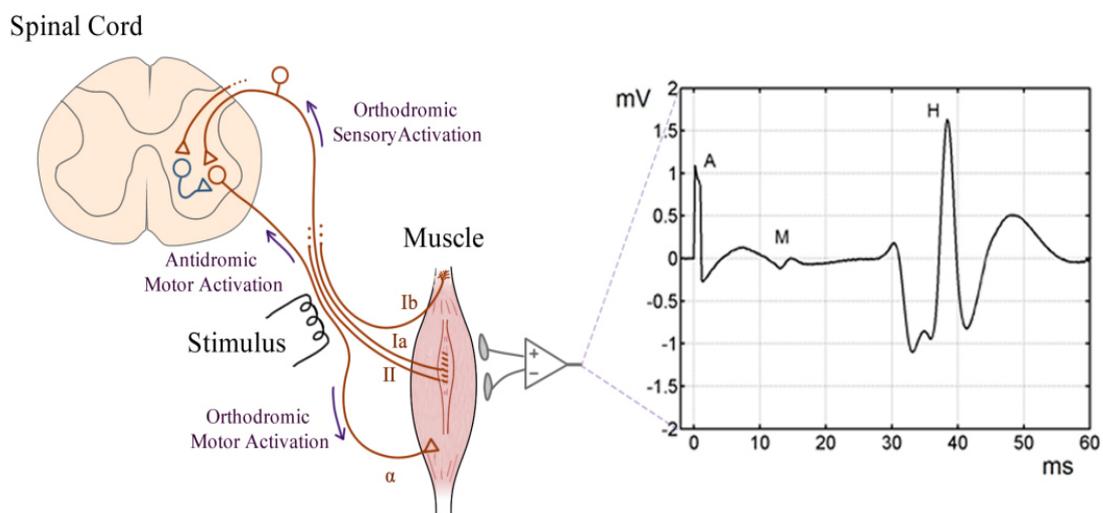


Figura 3.-Esquema de reflejo H y onda M.-Se estimula eléctricamente el nervio mediano .

- **Potencial de preparación (PR).** Es otra de las técnicas utilizadas para estudiar la fatiga. Este potencial electro-encefalográfico (EEG) negativo, relacionado con el movimiento, se registra con electrodos ubicados en cuero cabelludo, con una latencia de aproximadamente 1 s. previo a un acto motor (Freude y Ullsperger, 1987). Este potencial está generado principalmente por las cortezas motoras primaria y área motora suplementaria, y en ausencia de fatiga, su amplitud está relacionada con la cantidad de fuerza voluntaria y esfuerzo requerido. Esto proporciona una medida de determinados cambios a nivel de la corteza motora, los cuales no requieren del uso de estimulaciones artificiales y permite medir directamente el nivel cortical motor en vez de su respuesta a nivel muscular. Aunque no puede ser utilizado durante contracciones

sostenidas, los registros de RPs, pueden ser una herramienta útil para estudiar los cambios centrales en situaciones más naturales de contracciones repetitivas. Durante contracciones voluntarias repetitivas con fuerza alta, la RP se incrementa, lo cual es interpretado como una estrategia para compensar la fatiga periférica. (Johnston et al., 2001). Sin embargo, a niveles bajos de fuerza, cuando la fatiga periférica no debería de ocurrir, el PR también se incrementa con el tiempo, por tanto es una técnica cuestionada y de poca utilidad en estas circunstancias.

2.2.3.- Aplicación de técnicas de evaluación de fatiga en EP. Para estudiar la fatiga en EP se utilizan las mismas técnicas que las utilizadas para medir fatiga en general o en otras patologías, es decir, contracciones interpoladas en reposo o en CVM o sub máxima, normalmente isométricas y sostenida o contracciones continuas de corta duración. Para lograr esas contracciones interpoladas, se utiliza EMT en corteza motora o bien estimulación eléctrica en nervio a nivel periférico. Se trata de ver si existen diferencias y cambios en las respuestas que dan esos estímulos en músculo entre sujetos sanos y con EP.

Las amplitudes de PME en reposo inducidos por EMT durante contracciones cortas, son comparables entre sujetos sanos y con EP, pero en situación de CVM o submáxima fatigante, las respuestas a EMT diferían notablemente entre ambos grupos y esto podría indicar un fracaso de los mecanismos centrales de adaptación cuando las condiciones son más exigentes (Milanovic et al. 2013). Así, el uso de EMT en pacientes que sufren de la EP, pone de manifiesto que los cambios en las respuestas PME y PS durante contracción voluntaria isométrica submáxima sostenida [30% de la contracción voluntaria máxima (CVM)], así como durante un subsiguiente periodo de recuperación, permiten valorar si los efectos de la fatiga muscular en las respuestas a EMT son diferentes entre sujetos sanos y EP. En contracción submáxima voluntaria (CSMV), tanto el PME como el PS disminuyen gradualmente hasta la claudicación en sujetos sanos y se incrementan a partir de ese momento, mostrando un patrón visible (Ljubisavljevic et al. 1996), mientras que en EP, los sujetos no suelen mostrar cambios ni antes ni después del punto de claudicación, o estos cambios son muy variables entre los sujetos y no muestran un patrón claro de relación entre los cambios producidos en PME y PS. Además, no cambian con relación a control durante la fatiga.

Los cambios tanto en la amplitud de PME y duración de PS evocados por EMT se deben principalmente a los cambios en procesos centrales excitatorio e inhibitorios, anteriores a las neuronas de salida de la corteza motora (i.e., motoneurona cortico-espinal), en un intento para sostener la actividad muscular a pesar de su fatiga. Por otro lado la ausencia y diferencia de patrones de PME y PS en los pacientes con EP, en contraste con los patrones encontrados en sujetos sanos, también apoya la propuesta de que las diferencias se deben a cambios centrales a un nivel anterior a las neuronas corticales de salida del área motora, y podrían estar implicados núcleos subcorticales de entrada a la corteza, en lugar de a los cambios en la excitabilidad de estas neuronas (Milanovic et al. 2013).

Los ganglios basales participan en el mantenimiento de la contracción isométrica submáxima (Dettmers et al., 1996), y M1 recibe importantes aferencias de ganglios basales (tras un relevo talámico), por lo tanto, el déficit en el control de movimiento que ocurre en las enfermedades de los ganglios basales (EP), inevitablemente, debe reflejarse sobre la actividad de las neuronas corticales. Aunque las causas fisiopatológicas de fatiga asociada con la EP es desconocida, podrían esperarse problemas de adaptación de la actividad motora cortical. Por lo tanto, el uso de EMT como técnica, permite evaluar los procesos excitadores e inhibidores en la corteza motora en EP, durante tareas submáximas fatigantes (30% de CMV), a través de PME y PS y compararlo con los obtenidos en sujetos sanos.

Para evaluar el mecanismo fisiológico de la fatiga física, Lou et al., (2003) evaluaron la excitabilidad corticoespinal durante y después de fatigar con ejercicio el músculo extensor radial del carpo y comprobaron que los pacientes con EP tenían un incremento absoluto en la amplitud del PME y facilitación post-ejercicio más prominente en comparación con los sujetos control. Estas diferencias desaparecieron después de la administración de L-dopa. Estos resultados sugieren que la fatiga física observada en pacientes con EP es causada por la excitabilidad anormal de las neuronas cortico motoras y no tanto por la fatiga del músculo. Estudios anteriores con EMT en EP sugieren la presencia de deterioro y / o cambios compensatorios en los mecanismos responsables de la adaptación del esfuerzo voluntario, así como para la correcta dinámica entre la excitación y la inhibición cortical que se manifiestan en tareas motoras exigentes, tales como las impuesta en fatiga muscular.

Otra de las técnicas, aunque hasta ahora se ha utilizado poco en EP, es la obtención de las ondas M y H y que nos permitirán estudiar los cambios que se producen en su amplitud en EP con respecto a sujetos sanos, tanto en reposo, como en CVM o submáxima.

2.2.4.- Justificación del estudio. Hasta hace poco, la bibliografía sobre EP se centraba en los síntomas motores cardinales de la patología, pero últimamente se ha puesto de relieve la importancia de la fatiga en EP y en la calidad de vida de los pacientes. Aún así, la mayoría de estos estudios tratan la fatiga física, mental y crónica en pacientes con EP como sensaciones subjetivas y realizan mediciones también subjetivas a través de cuestionarios (Friedman, 2007)

La fatiga es un problema común en la EP, y a menudo el más preocupante de todos los síntomas ya que tiene un impacto perjudicial muy significativo sobre la vida de los pacientes ya que, como manifiestan los pacientes en los cuestionarios, la fatiga afecta a todos los aspectos de su vida, incluidas las actividades de rutina diaria, el trabajo, ocio y las actividades sociales (Beiske et al., 2010). Sin embargo, la comprensión de la fatiga en EP está en sus primeras etapas y su impacto en la EP suele ser subestimado.

Hasta el momento no se han caracterizado suficientemente las manifestaciones de la fatiga en esta afección, si el origen de la fatiga puede estar en el SNC como el propio origen de la patología o si, por el contrario, el origen de esta fatiga en EP, puede ser periférica. De esta manera, se justifica la necesidad de profundizar en su conocimiento a través de la investigación y establecer bases objetivables para medir la fatiga en estos EP y definir un modelo de evaluación que nos permita saber si un EP genera mayores niveles de fatiga de origen central que los sujetos del grupo control.

3.- Objetivos .-

1. Revisar las diferentes pruebas funcionales de fatiga aplicables en EP
2. Desarrollar un protocolo preliminar para evaluar diferentes manifestaciones de la fatiga en esta enfermedad neurodegenerativa (EP)
3. Realizar una aproximación de cara a definir mecanismos y marcadores específicos que ayuden a establecer mediciones objetivas.

Para la consecución de estos objetivos se define un estudio preliminar y exploratorio en diferentes poblaciones, incluyendo tres grupos. Un grupo de sujetos afectados con EP y compararlos con dos grupos control, unos constituido por personas mayores y el otro por sujetos jóvenes.

4.- Sujetos, materiales y métodos

4.1.- Sujetos

El trabajo incluye tres grupos de sujetos:

- A.- EPs.- Pertenecientes a la asociación de EP de La Coruña (Galicia), todos con parkinson Idiopático. (68 y 66 años) (Denominados SEP1 y SEP2)
- B.-Grupo control de mayores. (69, 62 y 68 años) (Denominados SM1, SM2 y SM3)
- C.-Grupo control de jóvenes.- reclutados de personas próximas a la facultad. (25, 40 y 28 años) (Denominados SJ1, SJ2 y SJ3)

Todos los sujetos eran diestros.

4.2.- Criterios de exclusión.

Enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebro vasculares, placas metálicas en cráneo, enfermedades neurodegenerativas en grupos control, patologías neurológicas y/o psiquiátricas, epilepsia, toma de cualquier sustancia que pudiese modificar la excitabilidad nerviosa y cualquier clase de enfermedad o afección que pudiese afectar la ejecución y registros de la tarea.

4.3.- Materiales

Se elaboró un sistema (ver esquema y mecanismo en figuras 3 y 4) que permitió desarrollar las tareas necesarias para medir la fuerza total, fuerza mantenida con peso para lograr la fatiga etc, medidas a través de un dinamómetro. Los registros de fuerza fueron grabados a través de un sistema electrónico (Pintch Dinamometer Biometrics, muestreado a 1 KHz) que permitía medir la fuerza máxima y el mantenimiento constante de la fuerza (30 % de la fuerza máxima) hasta conseguir la fatiga. Además del registro de la fuerza mantenida, también se utilizó un goniómetro (S 30) para comprobar que el ángulo de la muñeca permanecía estable.

Durante la prueba se utilizaron electrodos de superficie: 2 electrodos de estimulación eléctrica (ánodo y cátodo) en el nervio mediano que inerva el músculo flexor radial del carpo (MFRC), 2 electrodos de registro en el punto motor del mismo músculo en el antebrazo a fin de captar las Ondas H y M y los PME y PS por EMT. En la estimulación con corriente eléctrica se utilizan intensidades muy bajas, bien toleradas y sin efectos secundarios para la obtencion de la onda H máxima, y de mayor intensidad y no siempre bien toleradas para la onda M máxima.

Se utilizó como estimulador eléctrico un "EBN Neuro" sincronizado con el equipo CED1401 para proporcionar dos tipos de estímulos alternados con EMT cada 8 seg. Es decir con una frecuencia de estimulación eléctrico-magnética de 0,16 Hz. Con el primer estímulo eléctrico (menor intensidad) se buscaba conseguir la onda H óptima y con el segundo (mayor intensidad), la onda M máxima. Entre los dos se provocaba un potencial evocado a través de la EMT. Para realizar los EMT y evaluar la fatiga córtico espinal, se usó un Magstim 200² que entrega un pulso monofásico a través de una bobina de 70 mm en forma de 8. La bobina estaba orientada tangencialmente al cráneo buscando la representación cortical del músculo flexor radial del carpo. Al ser todos los sujetos diestros, esto se produce en área motora izquierda (contralateral al músculo que se evalúa). Una vez localizado el punto óptimo de estimulación, se marca para evitar desplazamientos.

De esta manera se conseguía potenciales evocados en ambas estimulaciones, tanto en la estimulación eléctrica como en la estimulación magnética que fueron recogidos por electrodos que iban a un amplificador D360 (Digitimer, Welwyn Garden

City, Herts) con filtros de anchura de banda entre 3 -3000 Hz. Los datos fueron muestreados a 10 KHz, transformados por un convertidor A/D a datos digitales (CED 1401 Power MK II, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) y grabados en un computador. Los datos fueron procesados a través del programa SIGNAL. Los materiales utilizados pertenecen al Laboratorio del Grupo de Investigación NEUROcom, de la UDC.

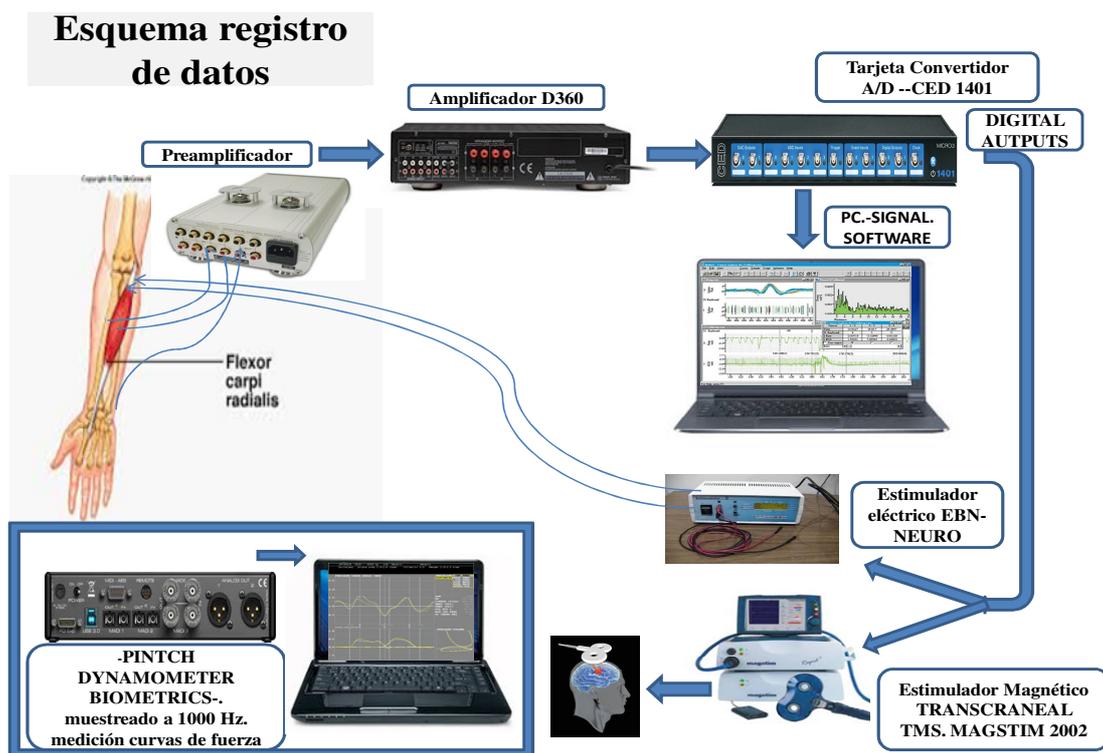


Fig. 3.- Representación y esquema del sistema de registro de datos que se describe detalladamente en el apartado de material y métodos- El músculo flexor radial del carpo se estimula de dos maneras de forma consecutiva: EMT en corteza motora y estimulación eléctrica en nervio mediano. El registro de la actividad se realiza a través de dos electrodos en el músculo. Esta señal recogida se envía a un amplificador y de ahí a un convertidor AD en el que se digitaliza el registro y a un ordenador portátil con software signal con el que se analiza este registro. Al mismo tiempo, desde el convertidor se dan ordenes hacia los estimuladores para automatizar su función. Dentro del cuadrado azul se ve el esquema de registro del valor de fuerza del dinamómetro.

4.4.- Metodos de la revisión bibliográfica

Previamente a la realización del trabajo, y con el objetivo de hacer una revisión sobre lo que hay publicado sobre fatiga en Parkinson, se ha realizado una búsqueda

bibliográfica en la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda Pubmed. Las palabras claves de la búsqueda han sido "central fatigue" and " Parkinson " y se ha limitado la búsqueda a los últimos diez años.

4.5.- Métodos y Procedimiento del trabajo.

Los sujetos fueron sentados en una silla con balda de apoyo de escritura en la cual estiraron su antebrazo con el codo flexionado a 90° persiguiendo una comodidad óptima para la realización de la prueba (ver figura 4).

Material y métodos del trabajo

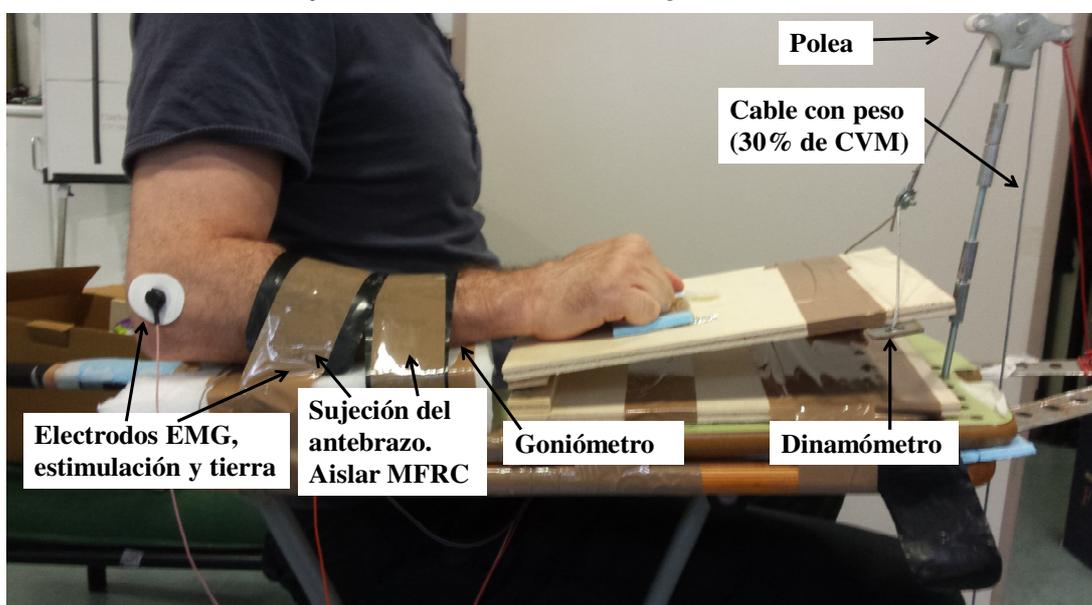


Figura 4.- Se puede observar el mecanismo diseñado para la implementación de las técnicas de estimulación mientras el sujeto esta en reposo y en CVSM. Previamente se calcula su CVM y se le pone un peso del 30% de este valor. En el momento de la foto, al sujeto se le está estimulando en reposo.y posteriormente, se le dice que haga fuerza hasta vencer el peso colgado despues de la polea. La tabla superior del mecanismo baja y el dinamómetro mide la fuerza y la duración de esta fuerza en CVSM hasta la claudicación.

Se les recuerdan los criterios de exclusión y se le informa de la inocuidad de las estimulaciones, pero que la intensidad de la estimulación eléctrica en la obtención de la onda M máxima, podía ser molesta para algunas personas. Además, se les insiste en el

carácter voluntario de su participación en el experimento y que puede abandonar en cualquier momento durante la ejecución del mismo (caso de un participante). Obtenido su consentimiento, se le colocan los electrodos en el antebrazo y se inmoviliza el mismo sujetándolo al brazo de la silla en donde queda apoyado con el puño cerrado hacia abajo, intentando siempre que la fuerza la haga mediante la flexión de la muñeca. Además, se le coloca un goniómetro en la muñeca para medir su ángulo y comprobar que se mantiene en el mismo lugar (el músculo hace la misma fuerza). También se comprueba esto mismo con una marca en la inclinación de la tabla superior del mecanismo que permite un feed-back visual a la hora del mantenimiento de la posición.

En la situación experimental se mide la fuerza máxima (medida con un dinamómetro) que el sujeto puede hacer con la flexión de su muñeca y posteriormente se le hace al sujeto entrar en fatiga a través de una prueba de resistencia soportando un peso que equivale al 30% de dicha fuerza máxima, manteniéndose hasta la claudicación del sujeto. Mientras el sujeto está en esta prueba isométrica, se le aplican los estímulos magnéticos para obtener el PME y el PS y eléctricos para obtener las ondas H o M máximas y se registran a fin de comparar sus parámetros y ver si hay diferencias entre los distintos grupos.

Previo al inicio de la prueba se establecen las intensidades de estimulación para alcanzar respuestas de 1mV y 0.5mV para el PME y H-reflex en reposo, respectivamente, así como la de la Mmax. Que serán utilizadas durante la evaluación de la fatiga.

Una vez determinadas estas intensidades, se inicia la estimulación consecutiva, cada 8 segundos, con un ciclo total de 32 seg. y consiguiendo con ello que las diferentes estimulaciones no interfieran entre ellas. Se realizan en el siguiente orden:

- 1.- Estímulo EMT --> Obtención de PME y PS.
- 2.- Estímulo eléctrico de intensidad 1--> Onda H óptima .
- 3.- Estímulo EMT --> Obtención de PME y PS.
- 4.- Estímulo eléctrico de intensidad 2 --> Onda M máxima.

En el procedimiento, los registros se realizan con la siguiente secuencia :

- 1.- 10 ciclos de estimulación en estado de reposo (Al principio y al final)

- 2.- X ciclos de estimulación (por determinar) mientras soporta el 30 % del peso máximo hasta que se produzca la fatiga, el MFRC claudique y se vea obligado a abandonar la tarea de mantenimiento del peso.

Esquema del protocolo

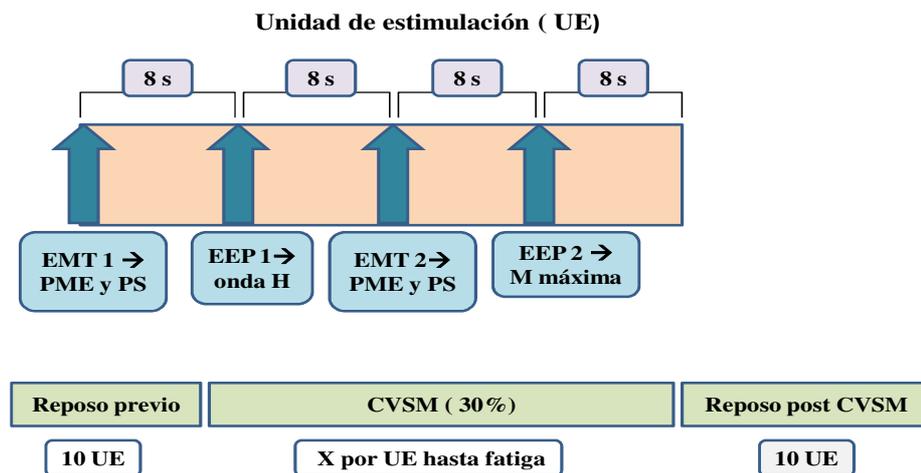


Figura 5.- Se puede ver el esquema del protocolo que se ha utilizado para estimular de manera secuencial el músculo flexor radial del carpo. El sujeto recibe un estímulo en el orden indicado en el esquema, cada 8 segundos. con la primera estimulación eléctrica periférica (EEP 1), de baja intensidad, se busca la onda H y con la EEP 2, de mayor intensidad y no siempre bien tolerada por los sujetos, se busca la onda M máxima. En la contracción voluntarias submáxima no se indica el número de unidades de estimulación ya que su duración varía según los sujetos (la claudicación del músculo se produce en diferentes momentos en distintos sujetos y hasta que esto ocurre, se realiza estimulación).

4.6.- Variables analizadas y unidades de expresión

- Fuerza máxima en Kg.
- % de fuerza máxima (CVM), fuerza submáxima en Kg.
- Duración del esfuerzo de carga del % de fuerza submáxima en sg.
- Amplitud de H, M máxima y PME (mV).
- Período de silencio posterior al PME producido por EMT en ms.

5.- Resultados

La búsqueda bibliográfica en pubmed con las palabras clave "Central fatigue" and "Parkinson", previa a la elaboración de este trabajo, dieron como resultado la aparición de veintisiete publicaciones. Muchos de estos trabajos trataban de manera tangencial o general el tema o eran revisiones, por lo cual, trabajos realmente útiles solo resultaron ser cuatro y fueron incluidos en las referencias de este estudio.

Aunque el número de sujetos incluidos en el estudio no permite contrastar hipótesis ni generalizar los resultados, si podemos hacer un descripción de los sujetos de los diferentes grupos.

5.1.- Valores de duración y fuerza en CVSM isométrica

El análisis preliminar (caso a caso) de las variables reflejan que la duración de la prueba de CVSM presenta una gran variabilidad entre los sujetos. Se observa que los tres sujetos con mayor duración de CVSM (que tardan más en llegar a claudicación), son sujetos del grupo de mayores sanos y del grupo de EP.

Los Kg de carga en la tarea de CVSM viene determinada por el 30% de la CVM y también en esta variable, se manifiesta variabilidad entre los sujetos y entre los grupos y así, entre los tres que aplican mayor fuerza en la tarea, hay uno de cada grupo.

	Sujetos							
	SJ1	SJ2	SJ3	SM1	SM2	SM3	SEP1	SEP2
Duración de CVSM	4:33	3:10	3:41	8:57	42.57	4:04	10:18	4:23
Kg en tarea de CVSM	1,63	1,86	3,91	3,44	1,72	3,43	2,42	3,45

Figura 6.- En la tabla superior se refleja los valores de la duración en minutos y segundos (mm:ss) y los Kg de fuerza en la tarea de la ejecución de la tarea de contracción voluntaria submáxima en los ocho sujetos que participaron en el estudio.

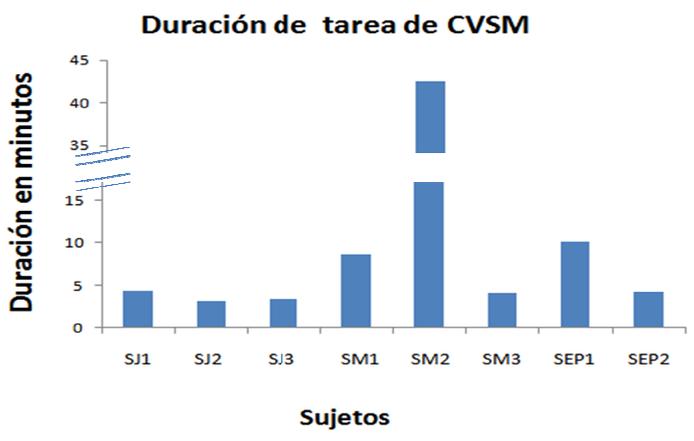


Figura 7.- En la gráfica se refleja la duración de la ejecución de la tarea de CVSM de los sujetos que participaron en el estudio. Los valores más altos se producen en los sujetos SM1, SM2 y SEP1.

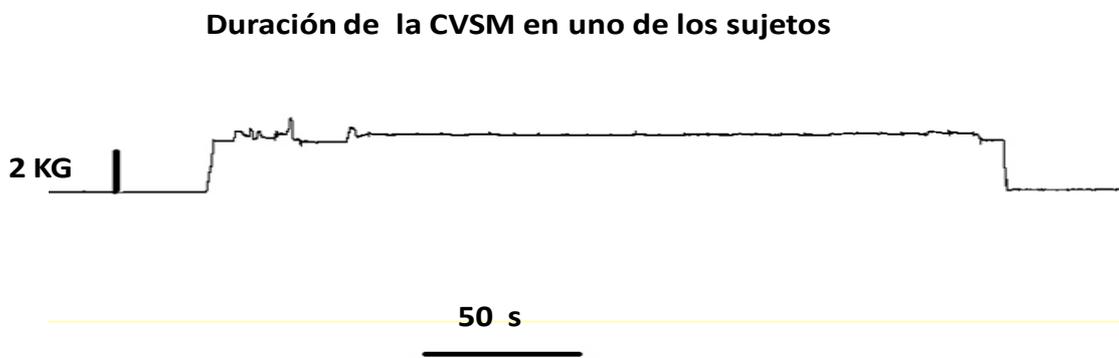


Figura 8.- En la figura se ve una representación de la duración y de la fuerza de carga en CVSM de uno de los sujetos, obtenida a través del dinamómetro, así como escalas de referencia temporal en segundos (s) y de fuerza de carga en Kg.

5.2.- EMT. Valores de amplitud del PME y PS

5.2.1.-PME.-Aunque existe una gran variabilidad en las amplitudes en mV entre los distintos sujetos, no parece que estas diferencias se establezcan entre los distintos grupos, sin embargo, se observa un crecimiento sustancial de la amplitud tanto durante la CVSM frente a los períodos de reposo como dentro de la propia CVSM. Este incremento del PME presenta también mucha variabilidad y puede ser mayor o menor entre los diferentes sujetos. A pesar de no establecer hipótesis por el pequeño número de sujetos, el análisis caso a caso permite decir que el sujeto SEP 1, presenta una carencia de patrones en la secuencia del PME alternando frames de muy variable amplitud sin un patrón claro, al contrario, el SEP2 destaca por tener unas amplitudes pequeñas y con un patrón bien ordenado en la secuencia de PME. Señalar que dentro de

la variabilidad de la duración en la CVSM, el sujeto 2 del grupo control de mayores sanos (SM2), destaca por su resistencia a la fatiga en la tarea y por tanto en el número de estimulaciones aplicadas (ver figuras 9,10 y 11). Una posible explicación es que es un nadador profusamente entrenado y con mayor resistencia a la fatiga.

Valores de PME por EMT

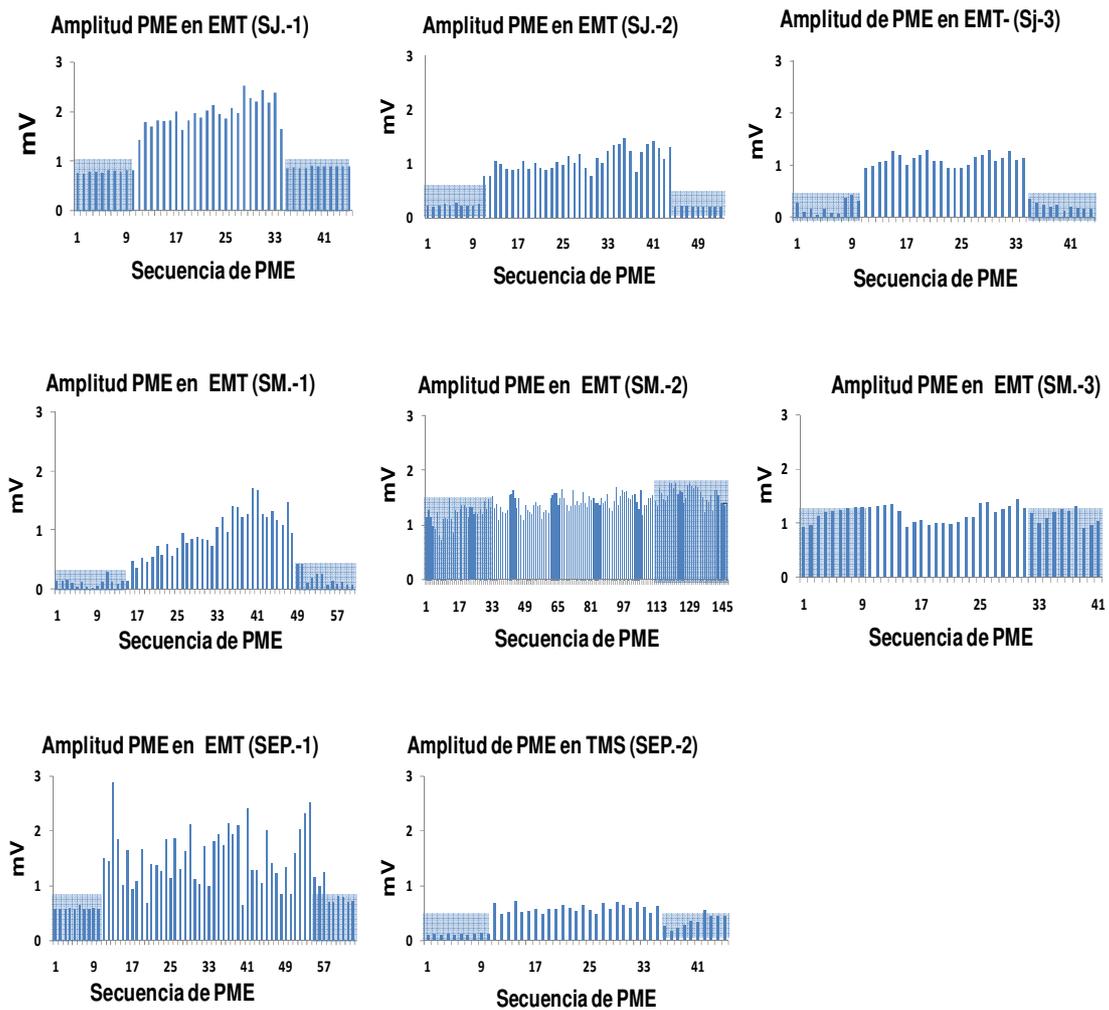


Figura 9.- Se pueden apreciar las gráficas obtenidas de las amplitudes del PME conseguido por EMT. En la primera fila los tres sujetos del grupo control de jóvenes sanos. En la segunda fila los tres sujetos del grupo control de mayores sanos y en la tercera fila los dos sujetos con EP. Se puede ver la gran variabilidad en cuanto a la amplitud (mV) sin que esto parezca tener relación con el grupo en el que el sujeto se encuentre. También se puede observar las diferencias en el número de frames en cada sujeto lo que indicaría que la duración en contracción submáxima hasta alcanzar la claudicación y fatiga es muy variable. Las zonas sombreadas indican evaluación en reposo, previa y tras la CVSM. La unidad es en milivoltios (mV).

Tanto el PME como el PS tienen, en general, una tendencia a incrementarse con la fatiga en todos los grupos (ver figuras 9 y 10). Se puede apreciar que los valores de la amplitud del PME producido por EMT, en general, son más elevados durante la CVSM, ya que esta facilita el PME, y que estos valores tienen una tendencia a crecer ligeramente en la mayoría de los sujetos durante la contracción aunque en algunos casos, parece que el valor de la amplitud del PME permanece estable. Aunque no es un objetivo de este estudio, no se observa el fenómeno de facilitación post contracción.

Valores del PS post PME por EMT

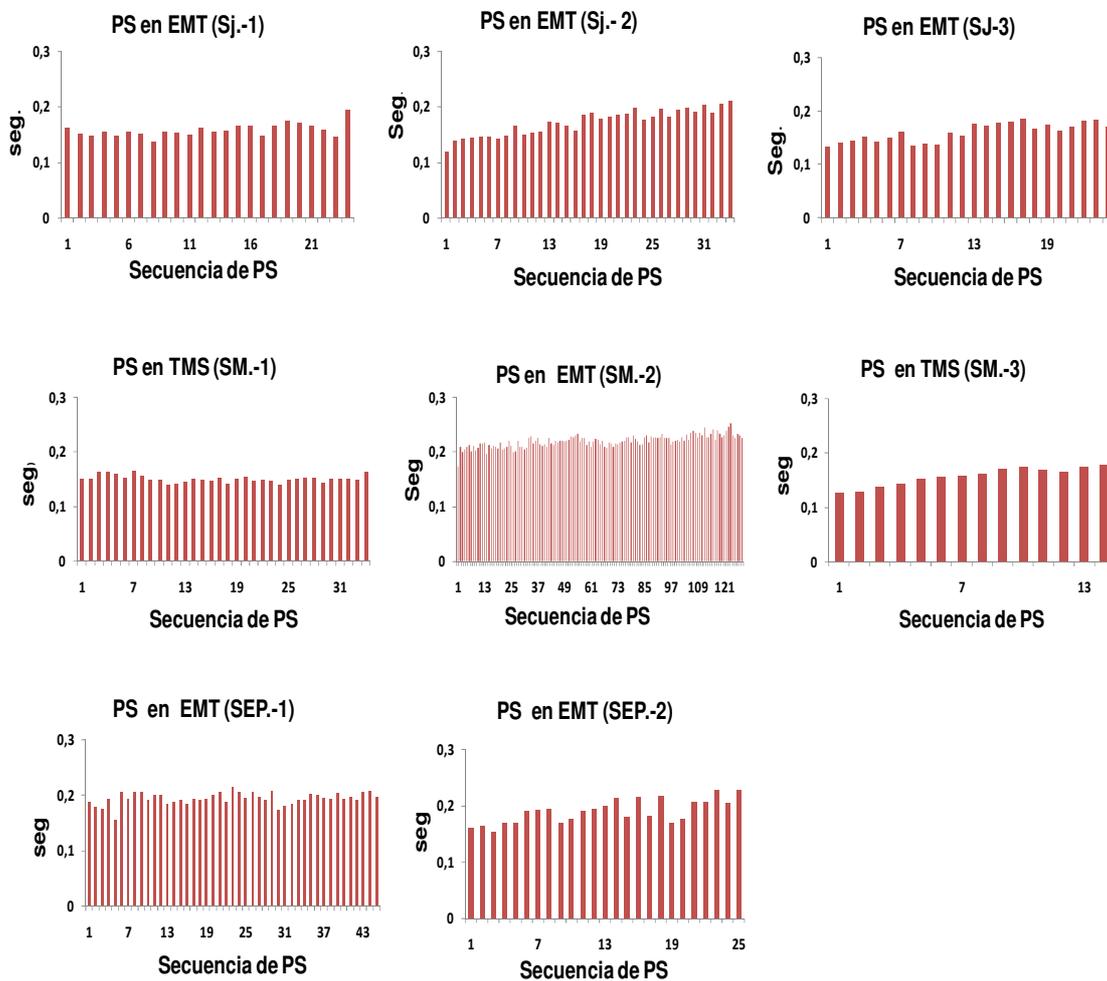


Figura 10.- Se pueden apreciar las gráficas obtenidas de los PS post PME conseguido por EMT. En la primera fila los tres sujetos del grupo control de jóvenes sanos. En la segunda fila los tres sujetos del grupo control de mayores sanos y en la tercera fila los dos sujetos con EP. Aquí, el número de frames es menor que en las pruebas de amplitud ya que en los períodos de reposo previo y posterior a la contracción voluntaria submáxima, no se producen períodos de silencio. Se puede ver, también la variabilidad entre sujetos en la duración del tiempo de contracción hasta la fatiga y por tanto en la secuencia en PS. La unidad es en milisegundos (ms)

5.2.2.-PS.-El PS, en general, tiene también una tendencia a incrementarse a medida que se incrementa la fatiga, a medida que avanza la CVSM (ver figura 10). Además, se observa una gran variabilidad en el número de frames (como ocurría con la PME) debido a que la resistencia a la fatiga es muy diferente entre unos sujetos y otros. En cuanto al valor de la duración del periodo de silencio presenta variabilidad entre los sujetos pero todos están en valores normales, entre 0,1 y 0,2 ms, sin encontrar diferencias aparentes entre los distintos grupos.

5.3.-Reflejo H y onda M máxima

Solo se presentan valores de amplitud de ondas M máxima y onda H en los sujetos mayores sanos puesto que la avería del estimulador eléctrico y la imposibilidad de arreglarlo, impidió su uso en el resto de los grupos. Hay que reseñar que la obtención de la onda M máxima se consigue a unas intensidades de estimulación que son molestas para los individuos que participan en el trabajo y uno de los sujetos tubo que abandonar el estudio.

Valores de amplitud de onda M máxima y onda H (grupo SM)

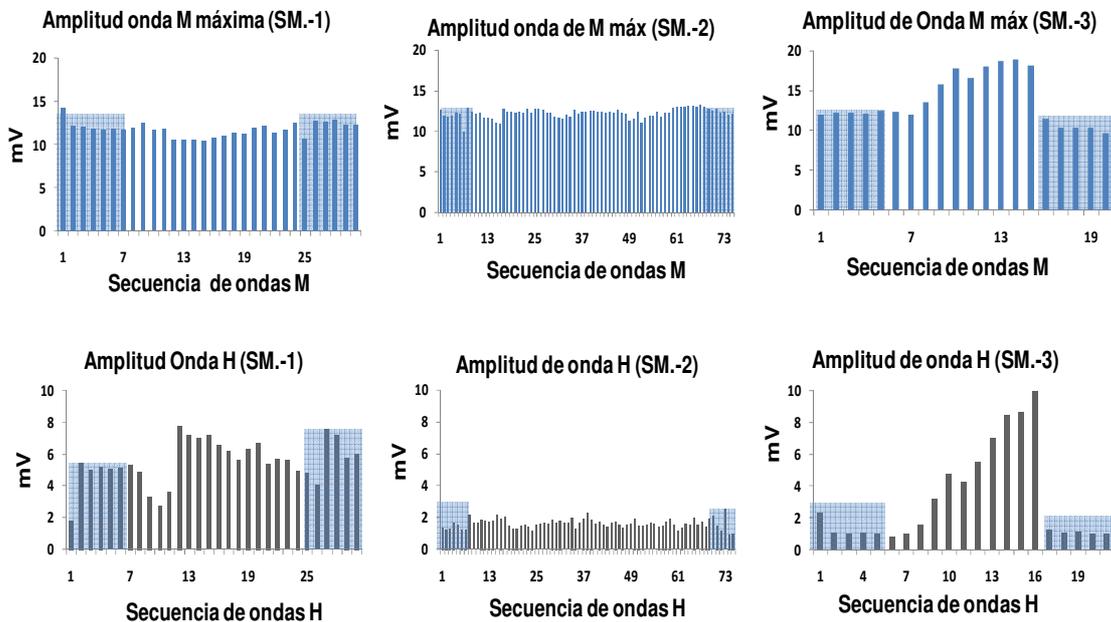


Figura 11.- La obtención de la Onda H y M máxima en el grupo control de tres sujetos mayores. Puede observarse la variabilidad en las tendencias. En el sujeto 1 no se ven variaciones en la M máxima pero si un incremento sustancial en la onda H que luego va descendiendo. En el sujeto 2 sin embargo ocurre lo contrario con tendencias muy suaves, ligero incremento en onda M máxima y ligera estabilidad en onda H. En el tercer sujeto se observa un clara elevación de onda M máxima en el medio de la prueba y un decrecimiento posterior en periodo de descanso, mientras que la onda H sufre un notable crecimiento durante el tiempo de contracción, en este caso, asociado a una rápida claudicación de la tarea. Las zonas sombreadas indican evaluación en reposo, previa y tras la CVSM. La unidad es en mV.

El valor de amplitud de la onda M máxima es bastante constante en los SM1 y SM2, incrementándose en el SM3. En cuanto a la onda H se observa que la variabilidad de la amplitud entre los sujetos es sustancial y se observa en el SM3 un gran incremento entre los períodos de reposo pre y post CVSM.

5.4.-Evolución de PME y PS obtenidos con EMT en CVSM de un sujeto

En las siguientes figuras (12,13, 14 y 15) se ve representada la secuencia de valores de PME y PS en EMT de uno de los sujetos. Se puede observar la evolución de ambas variables. El incremento de los valores de amplitud del PME y la existencia del PS en cuanto comienza la CVSM. Al mismo tiempo se puede ver como los valores, tanto del PME como del PS se incrementan a medida que avanza la CVSM. En las imágenes se puede observar un PME muy bien definido (entre los cursores 1 y 2) así como, a partir del inicio de la CVSM, el PS post PME entre los cursores 2 y 3.

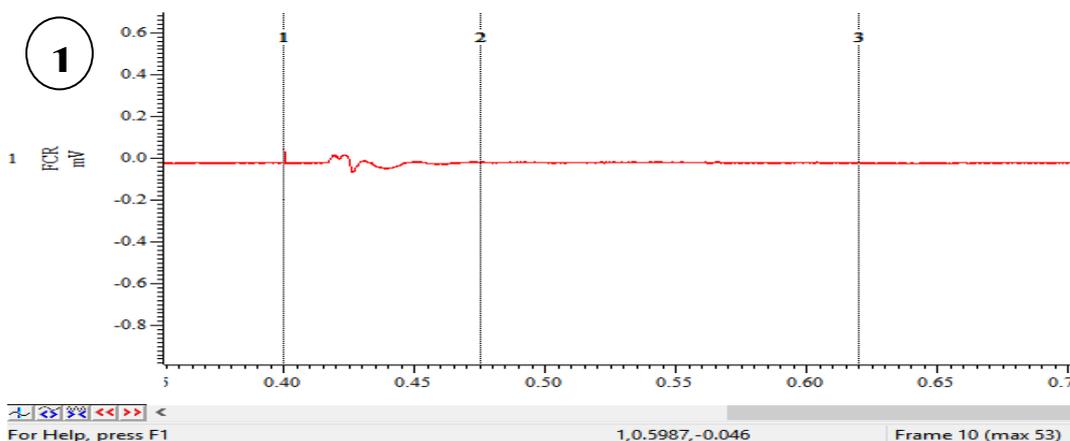


Figura 12.- En la imagen 1 se puede ver una representación del frame 10 (de un total de 53) que es el último de EMT en estado de reposo pre CVSM. Puede verse el PME entre los cursores 1 y 2. La amplitud del PME en esta situación es muy pequeño comparado a su valor cuando empieza la CVSM. En esta situación de reposo, el PS no existe.

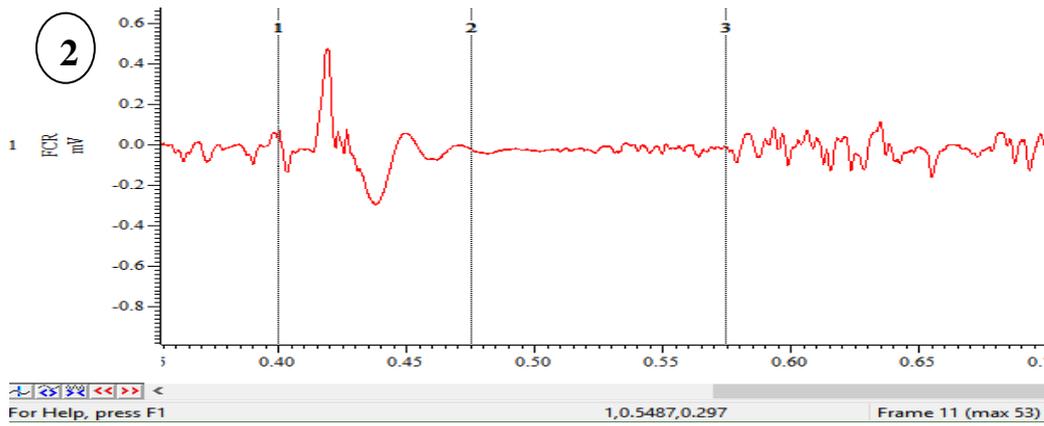


Figura 13.- En la imagen 2 se puede ver una representación del frame 11 que es el primero de EMT en CVSM y se observa un PME bien formado y de cierto valor entre los cursores 1 y 2. También se observa la aparición de un período de silencio entre los cursores 2 y 3.

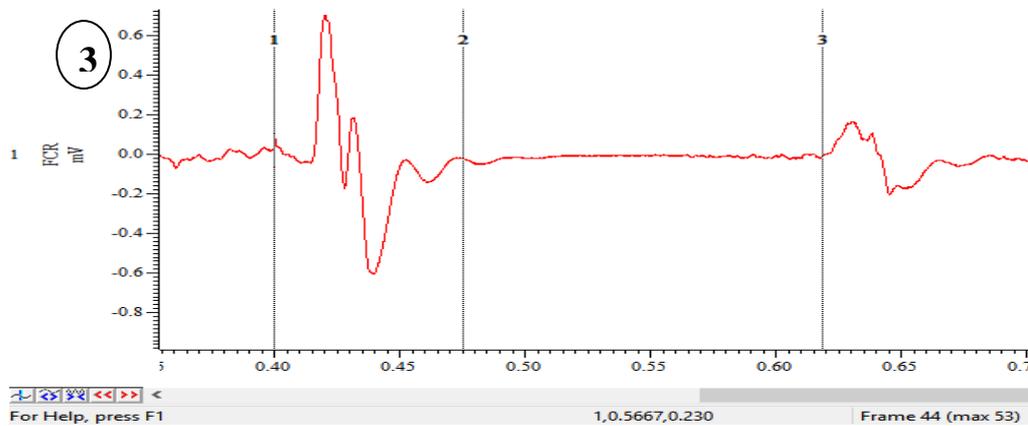


Figura 14.- En la imagen 3 se observa el PME y el PS en el frame 44 que es el último de EMT en CVSM, en el frame siguiente, el sujeto claudica. Se puede observar como tanto la amplitud de PME como la duración del PS se han incrementado de manera sustancial (comparar con figura 13) durante la CVSM.

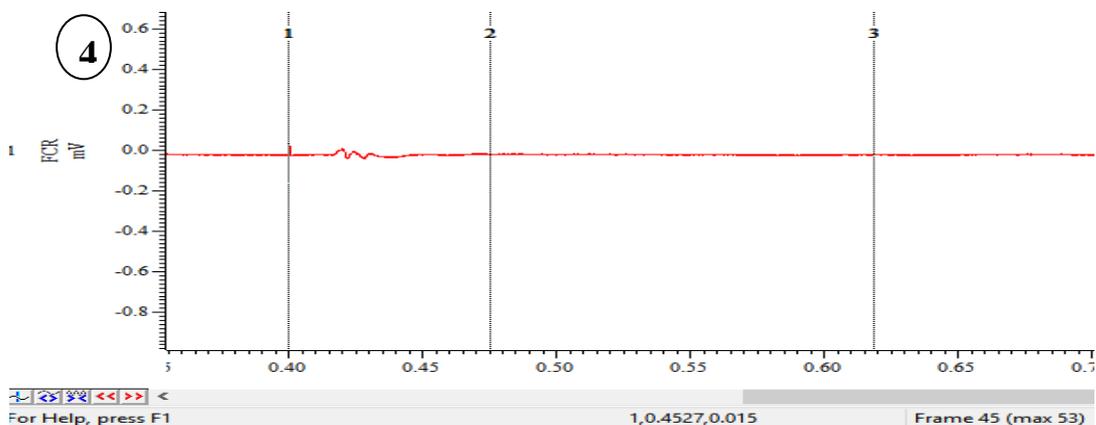


Figura 15.- La imagen 4 muestra el frame 45 que es el primero de EMT en periodo de reposo post CVSM cuando el sujeto acaba de claudicar. La amplitud del PME se reduce sustancialmente y el PS desaparece.

6.- Discusión

Una vez revisadas las técnicas utilizadas para la evaluación de la fatiga y su aplicación en EP, hemos desarrollado el protocolo preliminar y exploratorio descrito anteriormente y podemos concluir que este protocolo es viable, y las variables y marcadores específicos definidos y obtenidos a través de estas técnicas, a pesar de algunas dificultades, pueden ser utilizados para el establecimiento de medidas objetivas en el estudio de la fatiga en la EP. Una de las dificultades encontradas, es la constatación, ya observada en otros estudios (Pierrot-Deseilligny et Burke, 2005), de que la intensidad de estimulación eléctrica para conseguir la onda M máxima es mal tolerada o no tolerada por algunos sujetos. Esto obligaría a buscar alguna alternativa para el registro de las variables obtenidas con esta técnica.

Además, se ha de reseñar que el estudio presenta un cierto número de limitaciones como son: la falta de entrenamiento del autor del trabajo en el uso de técnicas utilizadas en el mismo, como puede ser la utilización del estimulador magnético transcraneal, y esto, a pesar del asesoramiento del director del trabajo, puede llevar a la falta de homogenización de las estimulaciones magnéticas en corteza motora. Otro de los parámetros para los que se requiere entrenamiento es la determinación de los períodos de silencio post PME producido por EMT. A menudo la medición del PS es poco clara ya que se ha de realizar manualmente dentro del programa y, para realizarla adecuadamente, es necesaria una gran experiencia, así como una estrategia adecuada para hacer ciego el proceso de evaluación. No ocurre lo mismo con las amplitudes del PME que son establecidas por el propio sistema, con el manejo del programa Signal.

Nos hemos encontrado también con sucesos imprevisibles como la avería definitiva del estimulador eléctrico, lo cual ha impedido la valoración de onda H y M máxima en el grupo control de sujetos jóvenes y en el grupo de los EP. Aún así, quedan reflejados en el trabajo los datos obtenidos en los 3 sujetos del grupo control de mayores.

El escaso número de sujetos que participan en el estudio no permiten contrastar hipótesis ni sacar conclusiones de carácter general. y quizás debido a esta limitación, en el análisis caso a caso se presenta una gran variación en cuanto a resultados . Así, en el análisis preliminar que pudimos observar en el apartado de resultados, la duración de la

prueba de CVSM presenta una gran variabilidad entre los sujetos y hay tres sujetos que tardan más en llegar a claudicación, son sujetos del grupo de mayores sanos y del grupo de EP. Estas diferencias interpersonales se podrían deber a un posible entrenamiento físico en la historia del individuo que podría dar a estos sujetos una mayor resistencia a la fatiga o también, a distintas percepciones entre los individuos en lo que se refiere al momento de claudicación del músculo.

En el análisis de fuerza ejercida en CVSM, no se ve una diferenciación clara entre los diferentes grupos a pesar de que existe autores como Cano de la Cuerda, (2010), que sostienen que, en personas con EP, la producción de fuerza muscular está disminuida si lo comparamos con sujetos control de la misma edad. En este estudio el grupo de los EP tan solo está compuesto por dos individuos y por ello no es posible establecer comparaciones generales entre grupos. A pesar de que todos usaron el mismo % de CVM, los niveles de fuerza mayores implican mayor activación de Unidades Motoras rápidas (que son menos resistentes a fatiga), y así, aunque todos usen el mismo %, el nivel absoluto de fuerza es muy diferente y es probable que los jóvenes hayan reclutado más UM rápidas, que también podrían ser solicitadas en la CVSM durante el protocolo fatigante, y por tanto contribuirían a que claudicasen antes. Es decir, puede existir una relación inversa entre la fuerza utilizada y la duración hasta claudicación, aunque en este trabajo no se observa esta relación.

En lo que se refiere al análisis de la amplitud del PME con EMT, se observa de nuevo una gran variabilidad entre sujetos y dentro del mismo grupo y se ve un crecimiento sustancial de la amplitud del PME tanto durante la CVSM frente a los períodos de reposo como dentro de la propia CVSM. En este estudio no se han encontrado diferencias en la amplitud del PME durante la CVSM ni en el tamaño del PME por facilitación post ejercicio entre los grupos control y el grupo de EP. Esto no está en línea con lo encontrado por autores como Milanovic et al., (2013) para quienes las amplitudes de PME en reposo inducidos por EMT durante contracciones cortas, son comparables entre sujetos sanos y con EP, pero en situación de CVM o submáxima fatigante, las respuestas a EMT diferían notablemente entre ambos grupos y esto podría indicar un fracaso de los mecanismos centrales de adaptación cuando las condiciones son más exigentes. También Lou et al., (2003) encuentran que al evaluar la excitabilidad corticoespinal durante y después de fatigar con ejercicio el músculo

extensor radial del carpo, los pacientes con EP tenían un incremento absoluto en la amplitud del PME en comparación con los sujetos control.

Un variable que se podría analizar en los resultados de este trabajo aunque no es un objetivo directo, es el fenómeno de facilitación. Autores como Brasil-Neto et al., (1993) encuentran este fenómeno de facilitación aplicando EMT inmediatamente después de finalizado el ejercicio de CVSM y el PME obtenido es mayor y, según su trabajo, dura poco tiempo (30-180 s) e implica un previa excitación cortical pero no está directamente relacionada con la fatiga ya que se da tanto con contracciones cortas como largas, incluso con bajo esfuerzo. Lou et al., (2003) comentan en sus trabajos que los EP presentan un fenómeno de facilitación post-ejercicio más prominente que el grupo control de sujetos sanos. En nuestro trabajo la facilitación post contracción no se manifiesta y no parece que se encuentre diferencia en esta variable en el grupo de EP con respecto a los grupos de sujetos sanos.

De la misma manera que Lou et al., (2003) , otros autores han encontrado diferencias en las variables estudiadas como respuestas a EMT (PME y PS) entre sujetos de grupo control y sujetos con EP . Así, Milanovic et al., (2013), encuentran que, en situación de CVM o submáxima fatigante, las respuestas a EMT diferían notablemente entre ambos grupos (control y EP).

En este estudio, se observa que tanto el PME como el PS obtenidos por EMT, se incrementan durante la CVSM en la mayoría de los sujetos y grupos, sin embargo, hay autores como Ljubisavljevic et al. (1996) que difieren de este resultado y concluyen que, en CSMV, tanto el PME como el PS disminuyen gradualmente hasta la claudicación en sujetos sanos y se incrementan a partir de ese momento, mostrando un patrón visible mientras que en EP, los sujetos no suelen mostrar cambios ni antes ni después del punto de claudicación, o estos cambios son muy variables entre los sujetos y no muestran un patrón claro de relación entre los cambios producidos en PME y PS. Además, no cambian con relación a control durante la fatiga. En cuanto a la afirmación de Ljubisavljevic et al. (1996) sobre patrones visibles de amplitud de PME y duración de PS en sujetos sanos y la carencia de estos en los EP, esta afirmación coincide con los resultados hallados en el sujeto SEP1 (no se observan patrones claros) del grupo de EP pero no en el SEP2. Esta ausencia y diferencia de patrones de PME y PS en los pacientes con EP, en contraste con los patrones encontrados en sujetos sanos es

encontrado también por Milanovic et al., (2013). y explica que estas diferencias se deben a cambios centrales a un nivel anterior a las neuronas corticales de salida del área motora, y podrían estar implicados núcleos subcorticales de entrada a la corteza, en lugar de a los cambios en la excitabilidad de estas neuronas.

En este trabajo se observa un incremento, en la mayoría de los casos, en la duración del PS producida por EMT durante la CVSM . Este resultado es también comentado por Gandevia, (2001) que encuentra que cuando la intensidad del estímulo se incrementa y en CVSM, el PS se alarga.y lo explica diciendo que es probable que en este hecho estén involucradas interneuronas inhibitorias M1 mediadas por receptores GABA-B a nivel cortical y fenómenos de inhibición recurrente y post-hiperpolarización mediadas por interneuronas locales a nivel espinal.

Uno de los resultados que podemos observar en este estudio es que la onda M máxima se incrementa en la CVSM y esto está en línea con lo encontrado por Milanovic et al., (2013). que dice que los cambios en la amplitud de la onda M y su duración podrían ser indicativos de fatiga periférica.

7.-Conclusiones

1. Las pruebas funcionales más utilizadas en evaluación de la fatiga en la EP son las mismas que se utilizan para el estudio de la fatiga en personas sanas o en otras patologías; incluyen las técnicas de contracción interpolada, la EMT, y en menor medida la estimulación eléctrica periférica directamente en nervio.
2. El protocolo que se ha presentado y aplicado en este estudio para la evaluación de la fatiga en los EP es viable, con la única consideración de la mala tolerancia e incomodidad al aplicar la intensidad necesaria de estimulación eléctrica para la obtención de la onda M máxima. La introducción de esta variable obtenida a través de esta técnica puede ocasionar el abandono de algún sujeto de experimentación y en cualquier caso, a la mayoría les puede resultar molesto, por lo cual, sería importante buscar alguna técnica alternativa para la obtención de este valor.
3. Las variables estudiadas que expresan manifestaciones de fatiga en los EP parecen ser las mismas que en las personas sin la patología, siendo estas: El PME y el PS obtenidos con EMT y la Onda M máxima y onda H obtenidas a través de EE periférica en nervio.

8.-Agradecimientos

No me gustaria acabar este trabajo sin el justo agradecimiento a los grupos y personas sin los cuales este trabajo no se podría haber realizado. Al grupo NEUROcom (Neurociencias y control motor) del departamento de medicina de la facultad de ciencias de la salud de la UDC y a su director , el Dr Javier Cudeiro. Así como a los Drs Casto Rivadulla y Pablo Arias, sin cuyo directo asesoramiento y supervisión, no podría haber llevado este TFM a buen fin.

9.-Referencias

- Allen, D. G., (2004). Skeletal muscle function: role of ionic changes in fatigue, damage and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 31, 485–493.
- Arias, P., Robles-García, V., Espinosa, N., Corral, Y., y Cudeiro, J. (2012). Validity of the finger tapping test in Parkinson's disease, elderly and young healthy subjects: Is there a role for central fatigue?. *Clinical Neurophysiology*, 123, 2034–2041.
- Arias, P., y Cudeiro, F. J. (2015). Una introducción a la enfermedad de parkinson. Una evolución histórica. En F.J. Cudeiro. (ed.). *Reeducación funcional en enfermedad de parkinson: una introducción a las terapias de apoyo* pp. 3-19. Barcelona: Elsevier.
- Beiske, A. G., Loge, J. H., Hjermland, M. J., Svensson, E. (2010). Fatigue in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Mov Disord*, 25(14), 2456-2460.
- Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-Gonzalez, J. M., Porta-Etessam, J., Trincado, R., Vega, S. y Louis, E. D. 2004. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 62, 734-741.
- Bigland, B. y Lippold, O. C. J. (1954). Motor unit activity in the voluntary contraction of human muscle. *J Physiol (Lond)*, 125, 322-335.
- Brasil-Neto, J. P., Pascual-Leone, A., Valls-Soleâ, J., Cammarota, A., Cohen, L.G., y Hallett, M. (1993). Postexercise depression of motor evoked potentials: a measure of central nervous system fatigue. *Exp Brain Res*, 93, 181-184.
- Brouwer, B. y Ashby, P. (1992). Corticospinal projections to lower limb motoneurons in man. *Exp Brain Res*, 89, 649-654.
- Cano-de-la-Cuerda, R., Perez-de-Heredia, M., Miangolarra-Page, J.C., Munoz-Hellin, E., y Fernandez-de-Las-Penas, C. (2010). Is there muscular weakness in Parkinson's disease?. *Am J Phys.Med Rehabil*, 89, 70-76.
- De Luca, C. J., Lefever, R.S., McCue, M.P., y Xenakis, A.P. (1982). Behaviour of human motor units in different muscles during linearly varying contractions. *J Physiol (Lond)*, 329, 113-128.
- Dettmers, C., Lemon, R. N., Stephan, K. M., Fink, G. R., y Frackowiak, R. S. (1996). Cerebral activation during the exertion of sustained static force in man. *Neuroreport*, 7(13), 2103–2110.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Tonali, P. A., Mazzone, P., Insola, A., Pilato, F., y al. (2003). Direct demonstration of reduction of the output of the human motor cortex induced by a fatiguing muscle contraction. *Exp Brain Res*, 149(4), 535–538.
- Fernández del Olmo, M., y Cudeiro, J. (2004). Estimulación Magnética Transcraneal Principios Básicos y Aplicaciones en la Actividad Física y el Deporte. *European Journal of Human Movement*, 12, 1-20.

- Freude, G., y Ullsperger, P. (1987). Changes in Bereitschaftspotential during fatiguing and non-fatiguing hand movements. *Eur J Appl Physiol Physiol Occup*, 56, 105–108.
- Friedman, J. H., Brown, R. G., Comella, C., y al. (2007). Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*, 22(3), 297-308.
- Gandevia, S. C. (1998). Neural control in human muscle fatigue: changes in muscle afferents, motoneurons and motor cortical drive. *Acta Physiol Scand*, 162, 275–283.
- Gandevia, S. C. (2001). Spinal and Supraspinal Factors in human muscle fatigue. *Physiological reviews*, 81 (4), 1726-1771.
- Grimby, L., Hannerz, J., Borg, J., y Hedman, B. (1981a). Firing properties of single human motor units on maintained maximal voluntary effort. *Ciba Found Symp.*, 82, 157-177.
- Grimby, L., Hannerz, J., Borg, J., y Hedman, B. (1981b). The fatigue and voluntary discharge properties of single motor units in man. *J Physiol (Lond)*, 316, 545-554.
- Ikai, M. y Steinhaus A. H. (1961). Some factors modifying the expression of human strength. *J Appl Physiol*, 16, 157-163.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., y Manfredi, M. (1993). Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junctions. *J Physiol*, 466, 521-534.
- Johnston, J., Rearick, M., y Slobounov, S. (2001). Movement-related cortical potentials associated with progressive muscle fatigue in a grasping task. *Clin Neurophysiol*, 112, 68–77.
- Karlsen, K. Larsen, J. P., Tandberg, E., y Jorgensen, K. (1999). Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 14, 237–241.
- Ljubisavljevic, M., Milanovic, S., Radovanovic, S., Vukjevic, I., Kostic, V., y Anastasijevic, R. (1996). Central changes in muscle fatigue during sustained submaximal isometric voluntary contraction as revealed by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101(4), 281–288.
- Lou, J. S., Kearns, G., Oken, B., Sexton, G., y Nutt, J. (2001). Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* ;16:190–6.
- Lou, J.S., Kearns, G., Benice, T., Oken, B., Sexton, G., y Nutt, J. (2003). Levodopa improves physical fatigue in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mov Disord*, 18, 1108–1114.
- Mata, I. F., Shi, M., Agarwal, P., y al. (2010). SNCA variant associated with Parkinson disease and plasma alpha-synuclein level. *Arch Neurol*. 67, 1350-1356.
- Merton, P. A. (1954). Voluntary strength and fatigue. *J Physiol (Lond)*, 123, 553-564.

- Milanovic, S., Filipovic, S. R., Radovanovic, S., Blesic, S., y als. (2013). Changes in motor cortex excitability associated with muscle fatigue in patients with Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl*, 70(3), 298–303.
- Paul, R. H., Cohen, R. A., Goldstein, J. M., y Gilchrist, J. M. (2000). Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 23, 1402–1406.
- Pierrot-Deseilligny, E. y Burke, D. (2005). The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders. *Organisation, connections and physiological implications of cutaneomuscular reflexes evoked by non-noxious stimuli*. Cambridge University Press. UK. pp 414-424
- Rodrigues, J. P., Mastaglia, F. L., y Thickbroom, G. W. (2009). Rapid slowing of maximal Winger movement rate: fatigue of central motor control?. *Exp Brain Res*, 196, 557–563..
- Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., y Marsden, C. D. (1991). Stimulation of human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol*, 76(2), 159–200.
- Rudomin, P., Jimenez, I., Solodkin, M., y Dueñas, S. (1983). Sites of action of segmental and descending control of transmission on pathways mediating PAD of Ia- and Ib-afferent @bers in cat spinal cord. *J Neurophysiol*, 50, 743-769.
- Schillings, M. L., Stegeman, D.F., y Zwarts, M.J. (2005). Determining central activation failure and peripheral fatigue in the course of sustained maximal voluntary contractions - a model based approach. *J Appl Physiol*, 98, 2292–2297.
- Sevillano-Garcia, M. D., Cuadrado-Gamarra, J. I. y De Pedro-Cuesta, J. (1999). Parkinson disease in Spain: evidence of under-diagnosis and starting points for its reduction. *Rev Neurol*, 29, 881-883.
- Stevens-Lapsley, J., Kluger, B. M., y Schenkman, M. (2012). Quadriceps Muscle Weakness, Activation Deficits, and Fatigue With Parkinson Disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(5), 533 –541.
- Von Giesen, H. J., Roick, H., y Benecke, R. (1994). Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res*, 99, 84-96.
- Zwarts, M. J., Bleijenberg, G. y van Engelen, B. G. M. (2008). Clinical neurophysiology of fatigue. *Clinical Neurophysiology*, 119, 2–10