



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**“CARACTERIZACIÓN DEL REFLEJO DE LARGA LATENCIA Y  
PERIODO SILENTE EN ENFERMEDAD DE PARKINSON”**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA  
DR. RICARDO ALEXIS WILLIAMS DE ROUX

TUTOR  
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO DE 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimiento**

**“Cuando bebas agua, recuerda la fuente”**

**Proverbio chino**

**Agradezco el apoyo brindado por mis maestros, familiares y amigos; sin ustedes, este esfuerzo no hubiera dado frutos.**

## Índice

Resumen-----	4
Antecedentes-----	6
Definición del problema-----	25
Justificación-----	26
Pregunta de investigación-----	27
Hipótesis-----	27
Objetivo -----	27
Metodología-----	28
Resultados-----	38
Discusión-----	55
Conclusiones-----	60
Referencias bibliográficas-----	61
Anexos-----	67

## Resumen

**Antecedentes:** La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común. Ésta se diagnostica en base a sus características clínicas. A pesar de ello, 1 de cada 4 pacientes diagnosticados con EP no presentan los hallazgos histopatológicos esperados para la enfermedad cuando se efectúan las necropsias. En los pacientes en los que el diagnóstico de EP no es claro, las pruebas auxiliares (incluyendo a las pruebas neurofisiológicas) podrían desempeñar un papel importante como herramientas diagnósticas complementarias.

**Objetivo:** Determinar diferencias en los reflejos de larga latencia y el periodo silente entre pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismos por otras causas y controles.

**Metodología:** Estudio observacional, comparativo y transversal que incluyó 3 grupos: pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, parkinsonismo por otras causas y controles. Las pruebas neurofisiológicas empleadas fueron: el reflejo de larga latencia (fenómeno electromiográfico que ocurre entre la respuesta al reflejo monosináptico (reflejo H) y la respuesta voluntaria) y el periodo silente (supresión de la actividad electromiográfica durante la contracción muscular sostenida al aplicar un estímulo eléctrico supramáximo a un nervio mixto o a un nervio digital cutáneo).

**Resultados:** Se reclutaron en total 41 pacientes de los cuales 33 (53.7%) eran mujeres y 19 (46.3%) hombres. La edad promedio fue de 58 años (rango: 39-84 años). De los 41 pacientes: 18 tenían enfermedad de Parkinson, 6 Parkinsonismos por otras causas (5 atrofia de múltiples sistemas y 1 parálisis supranuclear progresiva) y 17 eran controles. La latencia del reflejo de larga latencia, la duración del periodo silente de nervio mixto y la duración del periodo cutáneo fueron mayores en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática que en los controles. La latencia del reflejo de larga latencia, la duración del periodo silente de nervio mixto y la duración del periodo cutáneo fueron

mayores en el grupo de pacientes con parkinsonismo por otras causas que en los controles.

**Conclusiones:**

En pacientes con parkinsonismo:

1. a) La latencia del reflejo de larga latencia, b) la duración del periodo silente de nervio mixto y c) la duración del periodo silente cutáneo son mayores que en los controles.
2. Existe una buena correlación entre la duración del periodo silente mixto y la duración del periodo silente cutáneo lo que sugiere mecanismos centrales similares.
3. La duración del periodo silente de nervio mixto y del periodo silente cutáneo está determinada por modulación supra espinal que ejerce su efecto sobre la excitabilidad espinal probablemente por inhibición presináptica.

## **Antecedentes**

El término enfermedad de Parkinson (EP) fue acuñado por Charcot, en honor a la descripción de James Parkinson presentada en el artículo *Anessayontheshakingpalsya* principio del XIX. La EP es uno de los trastornos degenerativos más comunes del sistema nervioso central (SNC) sólo superada por la enfermedad de Alzheimer<sup>1</sup>.

El diagnóstico de la EP requiere dos pasos. El primer paso está enfocado en definir el parkinsonismo, que requiere la presencia de bradicinesia y uno de los siguientes tres signos: temblor en reposo, rigidez e inestabilidad postural. El segundo paso se enfoca en las características típicas de la enfermedad como la asimetría de los síntomas, respuesta excelente a levodopa y las discinesias<sup>1</sup>. Otros agregan un tercer paso: la búsqueda de características poco usuales en los pacientes con la enfermedad que los colocarían en otro tipo de parkinsonismo<sup>2</sup>.

### ***Criterios Diagnóstico del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB)***

#### **Paso 1: Diagnóstico de Parkinsonismo**

Bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

- Rigidez muscular
- Temblor en reposo de 4–6 Hz
- Inestabilidad postural no causada por disfunción visual primaria, vestibular, cerebelar o propioceptiva

#### **Paso 2: Características que tienden a excluir la enfermedad de Parkinson como causa de Parkinsonismo**

- Historia de apoplejías repetidas con progresión lenta de características parkinsonianas
- Historia de trauma craneal repetido
- Historia de encefalitis definida

- Tratamiento con neurolépticos al comienzo de los síntomas
- >1 afectación relativa
- Remisión sostenida
- Características estrictamente unilaterales después de 3 años
- Parálisis supra nuclear de la mirada
- Signos cerebelares
- Compromiso autonómico severo temprano
- Demencia severa temprana con disturbios de la memoria, lenguaje y praxis
- Signo de Babinski
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la tomografía computada (TC)
- Respuesta negativa a grandes dosis de levo dopa (si la malabsorción es excluida)
- Exposición a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)

**Paso 3: Características que soportan un diagnóstico de enfermedad de Parkinson (tres o más son requeridos para el diagnóstico definitivo de enfermedad de Parkinson)**

- Comienzo unilateral
- Temblor de reposo presente
- Enfermedad progresiva
- Asimetría persistente afectando el lado del comienzo
- Excelente respuesta (70–100%) a la levo dopa
- Corea severa inducida por levo dopa
- Respuesta a la levo dopa por  $\geq 5$  años
- Curso clínico de  $\geq 10$  años

Los estudios neurofisiológicos neuromusculares están concentrados en la evaluación de la afección del sistema nervioso periférico (SNP). Sin embargo, esto no descarta su utilidad en los trastornos del sistema nervioso central (SNC). Existen técnicas sofisticadas como la estimulación magnética transcraneal, pero



técnicas sencillas muy al alcance de todos también pueden ser utilizadas en este tipo de pacientes para su diagnóstico y entendimiento de la afección fisiopatológica<sup>2</sup>.

Hasta la fecha, no tenemos disponible algún marcador biológico para diagnosticar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, se requieren de revaluaciones clínicas periódicas para mejorar la exactitud diagnóstica.<sup>3,4</sup>

Existen otras enfermedades degenerativas del SNC que se presentan con parkinsonismo y que deben ser diferenciadas de la enfermedad de Parkinson (parkinsonismo idiopático). Estas enfermedades son: parálisis supra nuclear progresiva (PSP), atrofia de múltiples sistemas (AMS), degeneración cortico basal (DCB) y causas secundarias de parkinsonismo. Las similitudes entre estos desórdenes en lo referente a su presentación clínica, podrían explicar por qué alrededor de un 25% de los pacientes clínicamente diagnosticados con EP tienen otros diagnósticos en estudios patológicos<sup>5</sup>.

Los estudios neurofisiológicos neuromusculares podrían ayudar al clínico a lograr una diferenciación más exacta entre diferentes causas de parkinsonismos. El fundamento para realizar estudios neurofisiológicos en pacientes con EP son los siguientes:

1. El examen electro diagnóstico puede aportar documentación y cuantificación de los síntomas y signos clínicos.
2. Las anormalidades electrofisiológicas, incluso en aquellos sin un correlato clínico, pueden brindar información de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a algunas manifestaciones clínicas y, por lo tanto, ser la base de una mejor comprensión de los mecanismos de la enfermedad.
3. Pueden describirse y cuantificarse cambios en las respuestas neurofisiológicas a fármacos que son utilizados en su tratamiento actual.

Existen múltiples pruebas para el abordaje de los pacientes con parkinsonismo desde el punto de vista neurofisiológico. Entre estas pruebas están los reflejos de larga latencia (RLL) y el periodo silente que son fenómenos normales que se registran en los músculos de personas normales.

### **Reflejo de larga latencia (RLL)**

No existe un momento exacto en el cual termine la respuesta refleja a un estímulo e inicie una reacción voluntaria. Desde el inicio del reflejo de estiramiento monosináptico hasta el momento de la primera reacción voluntaria consciente (alrededor de 100 ms), la influencia cortical sobre la actividad refleja espinal y del tallo cerebral incrementa gradualmente. El RLL es el fenómeno electromiográfico que ocurre entre la respuesta al reflejo monosináptico (reflejo H) y la respuesta voluntaria. Fue descrito por Hammond en 1956 cuando estudiaba la respuesta por electromiografía al estiramiento súbito del bíceps. Esta respuesta la describió entre las latencias del reflejo H y la de la respuesta voluntaria, más o menos a los 70 ms. Al igual que los reflejos espinales, su latencia es predecible, pero su amplitud depende del contexto y del movimiento volitivo. Marsden y colaboradores propusieron que los RLL son útiles en el movimiento volitivo y en resistir cualquier movimiento inesperado de la extremidad durante el movimiento<sup>6</sup>.

### **Bases neurales para la respuesta del reflejo de larga latencia**

Cuando Hammond observó por primera vez la respuesta de larga latencia, él inmediatamente propuso que esta fase de actividad muscular podría reflejar una de dos vías potenciales<sup>7,8</sup>. Una opción es que atravesaba la misma vía espinal que el reflejo de larga latencia, pero que viajaba por medio de fibras aferentes más lentas. De manera alternativa, la respuesta de larga latencia podría viajar por medio de las mismas aferencias rápidas, pero tendría que atravesar una ruta más larga por medio del sistema nervioso. Esta simple sugerencia inició un largo debate acerca del origen neural de la respuesta de larga latencia<sup>9</sup>

## **Contribuciones espinales a la respuesta de larga latencia**

La principal motivación para atribuirle un mecanismo espinal a la respuesta de estiramiento de larga latencia es que los gatos y monos sometidos a lesión espinal seguían mostrando actividad muscular en el tiempo de larga latencia<sup>10,11,12</sup>. Estos resultados claramente demuestran que no se requiere una vía transcortical para evocar una activación de larga latencia, pero no queda claro qué tan similar es esta respuesta patológica a la observada en animales y humanos no lesionados.

Un posible mecanismo espinal es que la información sensorial que genera la respuesta de estiramiento de larga latencia utiliza aferentes más lentas que se originan de la terminal secundaria del huso muscular (grupo II). Dado que estas aferencias tienen velocidades de transmisión de aproximadamente la mitad de las aferencias IA (grupo I: 72-120m/s; grupo II: 36-72 m/s)<sup>13</sup>, su medida de duración sería apropiada para la generación de la respuesta de larga latencia para algunos músculos de la extremidad superior. Esta hipótesis es apoyada por varias fuentes. La vibración muscular falla en excitar la respuesta de larga latencia<sup>14,15</sup>. Considerando que el huso muscular primario es intensamente excitado por el estímulo vibratorio, la ausencia de respuesta de estiramiento de larga latencia ha sido tomada como evidencia de que ésta no utiliza este tipo de información sensorial, lo que en cambio sugiere una vía espinal mediada por aferentes del grupo II. Además, la transmisión por aferentes del grupo II recibe mayor apoyo por observaciones recientes de que el relajante muscular tizanidina, que selectivamente deprime la transmisión por aferentes del grupo II, confiere una reducción en la respuesta de larga latencia en músculos de las extremidades superiores e inferiores<sup>16,17</sup>.

Sin embargo, no toda la evidencia reportada apoya la vía por aferentes del grupo II. Peter Matthews encontró evidencia clara de que el enfriamiento del brazo disminuía la respuesta de larga latencia en una cantidad que no correspondía con una vía espinal<sup>18</sup>.

Las respuestas de larga latencia también podrían reflejar la sincronización o reverberación de las aferencias del grupo IA que generan la respuesta de estiramiento de corta latencia<sup>19,20</sup>. De forma específica, la aplicación de una perturbación mecánica causa excitación intensa y sincronización de las terminales primarias de los husos musculares. La sincronización al inicio de la perturbación podría ocasionar que las fibras aferentes entraran en su periodo refractario por el mismo tiempo y que subsecuentemente se recuperaran al mismo tiempo. Esta segunda fase de activación podría aparecer en la ventana de tiempo de larga latencia, lo que sugeriría que la respuesta de larga latencia es sólo un reflejo de la acción del reflejo de corta latencia. Esta explicación es atractiva, pero predice que la respuesta de larga latencia debería ser siempre menor que la respuesta de corta latencia. Esta sugerencia es incompatible con las observaciones de que la respuesta de larga latencia puede ser mayor que la respuesta de corta latencia<sup>7,21</sup> y que la respuesta de larga latencia puede aparecer en la ausencia total de la respuesta de corta latencia<sup>22,23</sup>.

### **Contribuciones corticales a la respuesta de larga latencia**

Existe evidencia sustancial que sugiere que la respuesta de larga latencia involucra una vía transcortical a través de la corteza motora primaria que asciende por la vía sensitiva y desciende por la vía corticoespinal<sup>5</sup>. Phillips fue el primero en hacer esta sugerencia con base en observaciones anatómicas de que el área 3a de la corteza somatosensorial primaria se proyecta a la corteza motora primaria y de que existen proyecciones directas de la corteza motora primaria a las motoneuronas espinales<sup>24</sup>. Considerando que la ruta es relativamente directa y la velocidad de las fibras que median la activación del huso muscular primario (grupo IA, velocidad de conducción aproximada de 100m/s), hay suficiente tiempo para que una señal aferente alcance la corteza sensoriomotora y regrese a la periferia (una distancia de 1-2m) antes del inicio de la respuesta de estiramiento de larga latencia.

Varias líneas de investigación apoyan la presencia de esta asa transcortical:

1. Los RLL están retrasados o ausentes en pacientes con lesión de cordones posteriores en la médula o de la corteza sensoriomotora.
2. Potenciales corticales preceden a los RLL en 30-50 ms y los 2 eventos se correlacionan en la amplitud.
3. Pacientes con mioclonus reflejos corticales presentan RLL hiperexcitables, que son claramente mediados por la corteza.
4. La modulación también se vio reflejada en la amplitud de los potenciales de la corteza sensoriomotora que preceden a los RLL<sup>25</sup>.

Los RLL se pueden evocar de dos maneras, al estiramiento muscular y al estimular eléctricamente nervios mixtos. Upton y colaboradores describieron una respuesta tardía denominada V2 al estímulo eléctrico de nervios mixtos, principalmente el nervio mediano<sup>26</sup> En sujetos normales, cuando se estimula el nervio mediano en reposo no hay evidencia de RLL, se requiere de una contracción leve para que aparezcan. A los 28 ms aparece un reflejo de latencia corta que es el reflejo H, a los 50 ms aparece la respuesta tardía denominada RLL II, en ocasiones en sujetos sanos se presenta la respuesta I y III a 40 ms y 75 ms respectivamente<sup>25</sup>

### **Reflejo de larga latencia y enfermedad de Parkinson**

Varios autores han descrito las alteraciones en los RLL en pacientes con EP y se pueden resumir en un aumento de la latencia de los mismos y aumento de la amplitud en reposo sin la necesidad de facilitación por una contracción muscular<sup>27,28</sup>. Rothwell y colaboradores evaluaron los músculos: flexor pollicis longus y el tríceps, pero el estímulo utilizado fue el estiramiento. Encontraron que los pacientes con mayor afección presentaban tanto aumento de la amplitud como prolongación de la latencia<sup>29</sup>.

## **Rigidez como anomalía del control motor y su relación con el RLL**

Cuando una articulación se mueve de forma pasiva (ej.: por el examinador, sin ningún esfuerzo por el paciente por ayudar o resistirse al movimiento), existe una cantidad normal de “tono” (resistencia al movimiento pasivo). La “rigidez” se refiere al aumento del tono o al aumento a la resistencia al movimiento pasivo. Para entender la rigidez como una anomalía del control motor, debemos preguntarnos cuál es el rol del tono muscular en el control motor. La respuesta completa a esta pregunta no está clara aún, pero probablemente el tono normal es parte de un mecanismo general para mantener la estabilidad, o sea, la resistencia a las perturbaciones. Cuando una extremidad está en reposo y relajada, los músculos no están activos. Si una fuerza externa mueve la extremidad (Ej.: las manos del examinador), algunos músculos se estiran. Alguna resistencia a este movimiento provendrá de las propiedades físicas de los tejidos de la extremidad (músculos, tendones, piel, etc.). Los reflejos de estiramiento ocasionarán resistencia adicional. Las fibras sensoriales detectan el alargamiento de los músculos y causarán que las motoneuronas de la médula espinal contraigan esos mismos músculos. Si la extremidad está verdaderamente relajada, estas respuestas se limitan a los reflejos de corta latencia que sólo involucran circuitos dentro de la médula espinal. Si el estiramiento se aplica cuando el músculo está en contracción, reflejos adicionales contribuirán a la resistencia<sup>6</sup>. Estos son los reflejos de larga latencia, que aparecen 50-100ms luego del estiramiento y que aparecen entre el reflejo espinal monosináptico y la respuesta contráctil voluntaria.

Una contribución mayor a la rigidez en la enfermedad de Parkinson proviene de la exageración de los reflejos de larga latencia <sup>30,31</sup>. Estos tienen latencias y amplitudes mayores a lo normal y ocurren incluso cuando el músculo está en reposo. Estas anomalías sugieren que los ganglios de la base contribuyen a la generación de los reflejos de larga latencia. Los RLL tienen un componente cortical importante y por lo tanto pueden ser influenciados por una variedad de información disponible a los ganglios de la base y a otras estructuras cerebrales. Una teoría actual del control del movimiento, conocida como “control óptimo de

retroalimentación” sugiere que, para cada movimiento, el sistema motor establece qué tan fácilmente el movimiento puede ser modificado ante perturbaciones externas. La teoría de control óptimo de retroalimentación indica que el cerebro establece “ganancias de retroalimentación” que determinan qué tan poderosamente la mano resiste a cambios en su trayectoria. Los reflejos de larga latencia pueden desempeñar un rol en establecer estas ganancias de retroalimentación.

Con base en la hipótesis de que el tono muscular, mediado por los reflejos de larga latencia, de forma normal establecen la cantidad de estabilidad de la extremidad, es posible interpretar la rigidez parkinsoniana como una anomalía del control motor en que las extremidades están programadas para estar excesivamente estables<sup>32</sup>

### **Periodo silente**

Durante la contracción muscular sostenida, un estímulo eléctrico supra máximo aplicado a un nervio mixto o a un nervio digital produce supresión de la actividad electromiográfica. A estos fenómenos se les conoce como periodo silente del nervio mixto (PSNM) y periodo silente cutáneo (PSC)<sup>33,34</sup>

### **Periodo silente cutáneo**

Las aferencias cutáneas ejercen un efecto en la actividad motora en múltiples niveles del sistema nervioso. El estímulo de nervios cutáneos durante el movimiento produce una mezcla de efectos excitatorios e inhibitorios, dependiendo del sitio e intensidad de estimulación, el músculo específico y si la tarea requiere contracción o relajación de ese músculo. Los reflejos cutáneos son útiles para estudiar los circuitos de la integración sensoriomotora en niveles espinales y supra espinales. Uno de los reflejos cutáneos más robustos es el periodo silente cutáneo (PSC), que consiste en una breve pausa en una contracción voluntaria luego de un estímulo intenso de un nervio cutáneo<sup>35</sup>. El estímulo intenso de un nervio cutáneo evocará PSCs en varios músculos

simultáneamente. El interés clínico del PSC surge de su utilidad potencial para evaluar segmentos y componentes de nervios sensitivos que no son bien abordados por los métodos electrodiagnósticos actuales, y para una mejor comprensión de los desórdenes del sistema nervioso central que perturben el procesamiento motor o sensorial<sup>36</sup>. No existen muchos estudios con valores de referencia del PSC, pero su latencia descrita está entre los 50 y 80 ms y su duración de 50 a 100ms<sup>25</sup>

### **PSC evocados en extremidades superiores**

El PSC evocado por estimulación de los dedos es particularmente robusto en los músculos intrínsecos de la mano. Shahani y Young<sup>35</sup> reportaron que el estímulo del dedo o del nervio radial superficial evocaba periodos silentes con duración de 50-100ms en el músculo abductor pollicis brevis, con propagación a músculos proximales y distales. Uncini y colaboradores mapearon la distribución muscular del PSC producida por la estimulación del dedo índice<sup>37</sup> y hallaron la mayor inhibición en los músculos tenares e hipotenares de la mano, incluyendo los músculos tenares contralaterales. La estimulación de dedos evocó periodos de inhibición más cortos en el antebrazo y en los músculos maseteros, pero no en los músculos orbicularis oculi. La latencia del periodo silente cutáneo se incrementaba en músculos distales. Otros investigadores han reportado distribuciones similares de músculos que exhiben PSC luego de estimulación digital, y también han evidenciado que el mismo estímulo produjo facilitación en los músculos bíceps y deltoides<sup>38,39</sup>.

### **Habitación**

A diferencia de muchos reflejos, el PSC en las extremidades es destacadamente resistente a la habitación. El PSC puede ser evocado de forma repetitiva a frecuencias de hasta 5 Hz<sup>37</sup>. Con estímulos pareados, dos periodos silentes cutáneos pueden evocarse con intervalos interestímulo tan cortos como 100 ms<sup>38,40</sup>.



### **Facilitación post inhibitoria**

En las extremidades, el PSC termina con un rebote de la actividad electromiográfica por arriba del valor basal. Kranz y colaboradores exploraron el mecanismo de esta facilitación en los músculos de las manos mediante el registro de unidades motoras únicas con electrodos de aguja<sup>41</sup>. Ellos encontraron que las unidades motoras individuales mostraban una breve pausa de disparo luego de un estímulo nociceptivo de los dedos, que correspondía con el momento de aparición del PSC. Al momento de la facilitación de rebote, sólo 1 de 62 unidades motoras estudiadas aumentaban su tasa de disparo y casi no había reclutamiento de nuevas unidades. En cambio, había un intervalo predecible en el cual las unidades motoras reanudaban el disparo, lo que sugería que la sincronización entre unidades motoras es responsable de la facilitación de la electromiografía (EMG) luego del PSC.

### **Aferencias**

Existe evidencia sólida de que las aferencias pobremente mielinizadas son las constituyentes críticas del asa aferente del PSC en los músculos de las extremidades. Aunque el estímulo eléctrico necesario para evocar el PSC activa tanto fibras de gran diámetro como aquellas de pequeño diámetro, la larga latencia del PSC (que se presenta en manos luego de 50-80ms de estimular un dedo) es más compatible con un reflejo espinal producido por aferentes de conducción lenta. Se ha calculado la velocidad de conducción de las aferencias mediante el estímulo en dos puntos a lo largo de un nervio cutáneo, dando como valor estimado una velocidad de conducción de 9-18m/seg, un rango compatible con fibras tipo A delta<sup>38,41,42</sup>. Además, el bloqueo por isquemia de las fibras de gran diámetro no elimina el PSC<sup>40</sup>. Todos estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que el arco aferente del PSC deriva de fibras pequeñas poco mielinizadas. Aún más, se han medido PSC normales en pacientes con neuropatías sensoriales de fibras de gran calibre en las cuales los PANS o los potenciales evocados somatosensoriales estaban ausentes<sup>37,43,44</sup>.

## **Periodo silente cutáneo y dolor**

El PSC es generalmente considerado un reflejo nociceptivo ya que es evocado por un estímulo eléctrico que es percibido como doloroso<sup>38,45,46</sup>.

Sin embargo, un estudio reciente mostró que el PSC era insensible al opioide fentanil, incluso a dosis suficientes para suprimir el reflejo nociceptivo de flexión en la pierna<sup>37</sup>. La sensibilidad a opioides es una propiedad de la mayoría de los reflejos nociceptivos y de allí surge la interrogante de que si las aferencias responsables del PSC son nociceptivas o no nociceptivas. Hay evidencia indirecta que refuta la contribución de nociceptores activados por calor. La activación de fibras C y nociceptores tipo A-delta de la mano usando un láser de CO2 no produjo cambios en la excitabilidad en reposos de los músculos de la mano hasta aproximadamente 300 milisegundos después de aplicado el estímulo (mucho tiempo después del fin del PSC) y 160 milisegundos después del potencial cortical<sup>47</sup>.

## **Usos clínicos del periodo silente cutáneo**

El periodo silente cutáneo se ha propuesto para distintas condiciones:

1. Evaluar la continuidad de las raíces sensitivas luego de lesiones traumáticas del plexo braquial<sup>48</sup>.
2. Anomalías severas de fibras delgadas poco mielinizadas (Ej.: neuropatía sensitiva y autonómica hereditaria<sup>49</sup> y enfermedad de Fabry<sup>50,51</sup>).
3. Síndrome del túnel carpal<sup>52,53,54,55</sup>.
4. Siringomielia <sup>56,57,58</sup>
5. Diabetes <sup>59,60</sup>.
6. Fibromialgia<sup>61,62</sup>
7. Trastornos del sistema nervioso central (Ej.: tétanos, espasmo hemimasticatorio, corea de Huntington, distonía)<sup>63,64,65,66,67</sup>.

### **Circuitos subyacentes del periodo silente cutáneo**

Varios estudios han investigado si el PSC se produce por la interrupción del impulso excitatorio a las motoneuronas o por inhibición sobre las motoneuronas. Dado que las aferencias cutáneas no contactan las motoneuronas directamente, éstas deben tener un relevo en una interneurona inhibitoria para producir inhibición post sináptica de las motoneuronas. Una estrategia para investigar si los estímulos cutáneos producen inhibición post sináptica ha sido evaluar los efectos cutáneos de la excitabilidad de las motoneuronas en reposo, removiendo así cualquier posible contribución de cambios en el impulso excitatorio. Mediante el uso del reflejo H, ondas F y potenciales evocados motores para evaluar la excitabilidad de la motoneurona, todos estos estudios han mostrado que las motoneuronas son inhibidas durante el lapso de tiempo en que se presenta el PSC, con su máxima inhibición en las fases tempranas del PSC <sup>38,43,68,69,70</sup>. El consenso de estos estudios es que las motoneuronas reciben inhibición post sináptica durante el PSC y que esa inhibición es transmitida mediante las interneuronas espinales inhibitorias.

Sin embargo, la duración de la inhibición durante el PSC excede el curso de tiempo típico de la transmisión inhibitoria GABAérgica o glicinérgica y permite que sea posible que varios mecanismos puedan estar operando. Por ejemplo, la modulación cutánea de la excitabilidad cortical de las aferentes de bajo umbral que también son activadas durante el estímulo eléctrico de alto umbral, podría contribuir a la porción inicial del PSC. El estímulo de los dedos a bajas intensidades (2-4 veces el umbral sensitivo) reduce la amplitud de los potenciales evocados motores (PEM) que se evocan alrededor de 20 milisegundos después.<sup>27,71,72</sup> El estudio de Tokimura y colaboradores<sup>72</sup> mostró el origen cortical de la reducción del potencial de acción motora luego de un estímulo cutáneo de baja intensidad.

Los circuitos espinales que producen el PSC son desconocidos. Lo que sí se sabe es que la interneurona de último orden es inhibitoria y que es capaz de producir

una fuerte y segura inhibición post sináptica de las motoneuronas. Se han propuesto varias clases de interneuronas espinales candidatas que reciben aferentes cutáneas, incluyendo a las interneuronas inhibitorias Ib y a las interneuronas propioespinales<sup>73,74,75</sup>

### **Relación del periodo silente cutáneo (PSC) con el periodo silente de nervio mixto (PSM)**

El estímulo supra máximo de un nervio mixto produce un periodo silente en un músculo en contracción <sup>76</sup>Se piensa que varios procesos, incluyendo colisión de descargas ortodrómicas y antidrómicas en axones motores, inhibición recurrente y circuitos espinales reflejos, producen el periodo silente de nervio mixto. La contribución de las aferentes cutáneas a la porción terminal del periodo silente del nervio mixto la enfatizó Shahani quien se percató que la terminación del periodo silente del nervio mixto (PSM) coincide con la terminación del periodo silente cutáneo (PSC)<sup>35</sup> El acortamiento del periodo silente de nervio mixto en pacientes con ausencia del PSC apoya la idea de que las aferentes cutáneas generan la porción terminal del PSM <sup>49,58</sup>.

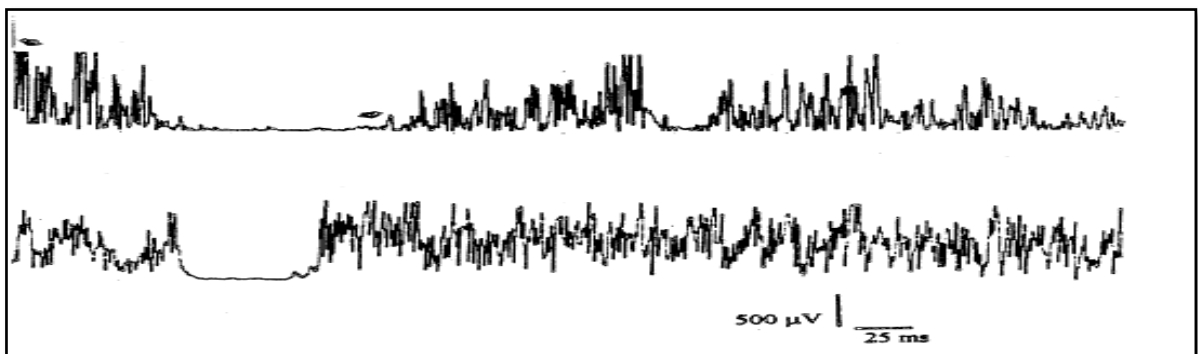
### **Papel del PSC en los movimientos**

Durante la ejecución de movimientos voluntarios, la retroalimentación táctil desempeña un papel importante en el ajuste de los movimientos que interactúan con el entorno. Normalmente, las aferencias táctiles y propioceptivas producen una señal multisensorial codificada por presión en regiones de la piel y por estiramiento de músculos particulares durante el movimiento. Los reflejos cutáneos, aunque sean evocados por estímulos no fisiológicos, pueden aportar información referente a los circuitos neurales que subyacen al control cutáneo motor. Los aferentes táctiles de los mecanorreceptores de bajo umbral en los dedos son conocidos por ejercer potentes efectos en las motoneuronas que inervan los músculos de las manos, lo que contribuye al control motor fino para la manipulación de objetos. Los efectos de las aferencias táctiles sencillas son un reflejo de los componentes excitatorios e inhibitorios de los reflejos cutáneo

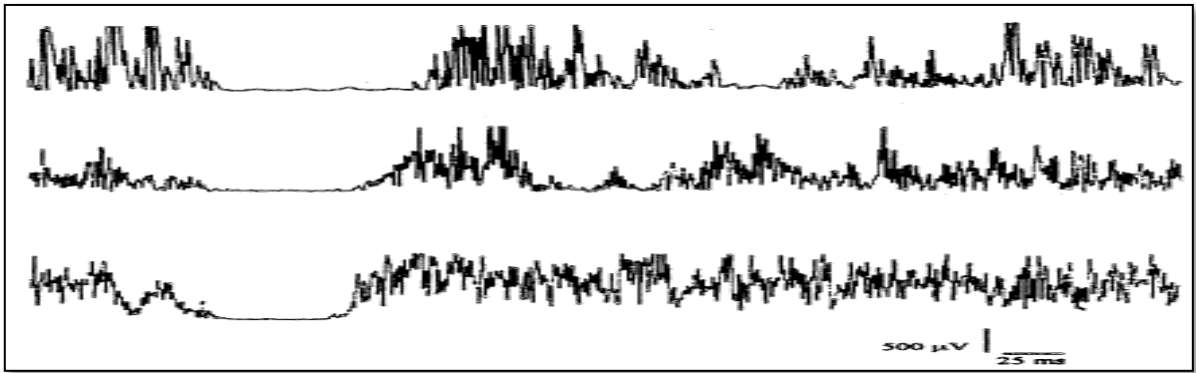
musculares de bajo umbral provocados por estimulación del nervio<sup>77,78,79</sup> El estímulo de alta intensidad empleado para evocar el PSC puede estar ligado a la señal sensorial producida por un evento amenazante súbito. Cuando se presenta este estímulo intenso durante la ejecución de un movimiento, la señal cutánea podría desencadenar una inhibición lo suficientemente potente para detener el movimiento<sup>36</sup>

### **Periodo silente cutáneo y enfermedad de Parkinson**

Desde los años 90 se conoce que al dar un estímulo magnético transcraneal (EMT) la duración del periodo silente es menor al comparar pacientes con EP versus controles sin la enfermedad <sup>80</sup>. En cambio, los hallazgos del periodo silente al estimular un nervio periférico (mixto o cutáneo) no han sido consistentes. Serrao y colaboradores demostraron que el PSC es mayor en pacientes con EP versus controles y además que el PSC se reduce con el tratamiento con Levodopa<sup>63</sup>.



Prolongación del PCS en un paciente con EP (trazo superior) al compararlo con un sujeto control (trazo inferior). Serrao y cols, 2002



Reducción del PCS al administrar levo dopa en paciente con EP: periodo “Off” (trazo superior), luego de dosis única de levo dopa (trazo intermedio) y a los 3 meses de terapia con levo dopa (trazo inferior). Serrao y cols, 2002.

### **Periodo silente de nervio mixto**

Los axones dentro de un nervio mixto que son directamente activados por un estímulo eléctrico llevan consigo dos flujos de impulsos, uno que asciende a la médula espinal y el otro que desciende para producir la respuesta muscular directa<sup>81</sup>. La corriente ascendente está formada por impulsos sensitivos ortodrómicos o por impulsos motores antidrómicos. En 1991, Leis y colaboradores<sup>42</sup> demostraron que luego de estimular eléctricamente un nervio mixto, el flujo ascendente producía el periodo silente, sin contribución aparente del flujo descendente. Los primeros 30 milisegundos del periodo silente, producidos por un estímulo supra máximo, son el resultado de una colisión de impulsos motores antidrómicos y ortodrómicos<sup>35,81</sup>. La siguiente porción del periodo silente de nervio mixto puede apreciarse mejor utilizando un estímulo submáximo y corresponde al segmento de la respuesta del reflejo H (30ms) hasta el fin del potencial voluntario que interrumpe el periodo silente (60ms). Este segmento del periodo silente del nervio mixto ocurre demasiado temprano para poder ser explicado por posibles efectos de flujos descendentes o cutáneos<sup>35</sup> y es dependiente de la habilidad del flujo motor ascendente para activar de forma máxima la inhibición de las células de Renshaw. La porción final del periodo silente mixto puede ser totalmente atribuida a impulsos aferentes cutáneos que, de forma aislada, producen un periodo silente completo entre los 70 y 120 ms

posteriores a un estímulo digital<sup>42</sup> Estos impulsos aferentes cutáneos son llevados por fibras de conducción lenta a una velocidad de 10-15m/seg<sup>42,82</sup>.

### **Fisiopatología del circuito motor en la EP**

Los ganglios basales son parte de distintas conexiones paralelas, pero anatómicamente segregadas de circuitos talámicos-corticales-ganglios basales que tienen importantes funciones en el control de comportamientos dirigidos por acciones y blancos. Estos circuitos se caracterizan anatómicamente por una fuerte convergencia de impulsos aferentes corticales a pocas neuronas eferentes subcorticales y de vuelta a la corteza, lo que sugiere una función parecida a un filtro. Se han identificado cuatro circuitos con una organización funcionalmente similar, aunque topográficamente distinta, para favorecer las funciones límbicas, asociativa-prefrontal, oculomotora y motora mediante la unión de las áreas corticales frontales correspondientes y las subregiones talámicas y de ganglios basales<sup>83,83</sup>

El parkinsonismo es el resultado de la disminución de la transmisión dopaminérgica en la región motora del estriado con efectos opuestos en la vía directa e indirecta, lo cual da como resultado un aumento de las proyecciones tálamo-corticales gabaérgicas. Este modelo de tasa de disparo aportó la base teórica para el renacimiento de la cirugía estereotáctica de la enfermedad de Parkinson a principios de los años 1990: la acinesia ya no se consideraba un síntoma de pérdida funcional, sino la consecuencia fisiológica del aumento de la actividad inhibitoria eferente de los ganglios basales. De hecho, las lesiones del globo pálido interno o del núcleo subtalámico han probado ser efectivas para aliviar la bradicinesia en animales y humanos<sup>85,86</sup>.

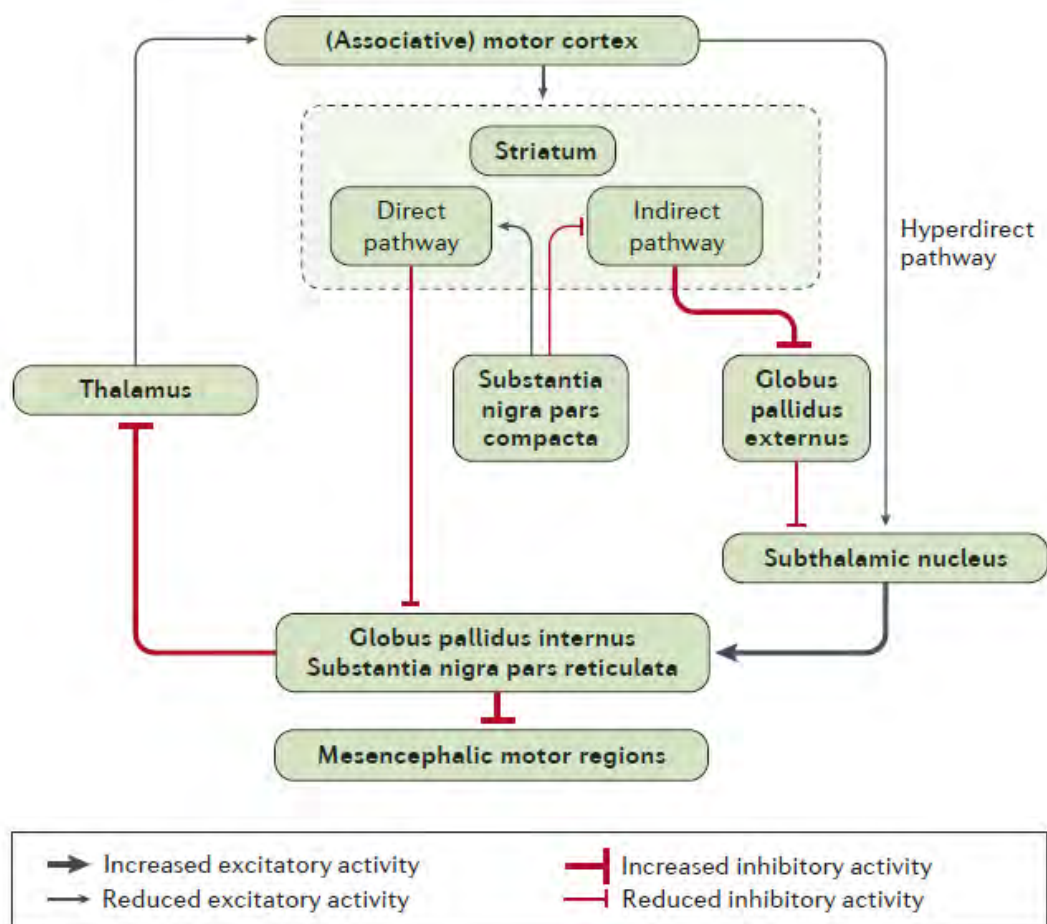
Entretanto, el modelo ha sido modificado por conexiones adicionales, como la vía hiperdirecta, que es un nexo monosináptico entre las áreas corticales motoras y los núcleos subtalámicos, lo que cambió la percepción del núcleo subtalámico como un núcleo de relevo pasivo a una segunda estructura aferente de los

ganglios basales<sup>87</sup> La vía hiperdirecta podría tener un papel en la prevención de respuestas prematuras al reforzar la actividad de la vía indirecta y, por lo tanto, al brindar mayor tiempo para la selección de la respuesta más apropiada a nivel cortical<sup>88</sup> Aún más, estudios recientes en animales han sugerido que la activación antidrómica de la vía hiperdirecta podría ser la causante del potente efecto antiacinéutico de la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico<sup>89,90</sup>.

Sin embargo, los cambios en las tasas de disparo no son capaces de explicar totalmente la fisiopatología de los desórdenes de movimientos hipocinéticos o hipercinéticos. Hay un incremento en la evidencia que sugiere que los trastornos de movimiento están caracterizados por cambios más complejos en el procesamiento de la información, tales como sincronización neural anormal y acoplamiento cortico-subcortical en bandas de frecuencias específicas. El estado parkinsoniano de “off” se caracteriza por un incremento de la actividad en banda beta (aprox. 20 Hz) en registros de potenciales de campo cercano de los ganglios basales, los cuales se suprimen por los medicamentos dopaminérgicos o por la estimulación cerebral profunda en paralelo con la mejoría clínica de la bradicinesia y de la rigidez<sup>91,92</sup>. En contraste, la hipercinesia se ha asociado con un incremento en la actividad en la banda theta (4-12Hz) en las mismas estructuras<sup>93</sup>. La estimulación cerebral profunda de alta frecuencia suprime ambas actividades y por ello puede actuar como filtro para la sincronización anormal de la actividad de los ganglios basales.

Se hipotetiza que estas alteraciones del SNC en los pacientes con enfermedad de Parkinson es lo que va a hacer que existan alteraciones en las respuestas de larga latencia y en el periodo silente, sobre todo, por el control supraespinal<sup>94</sup>. La alteración a nivel de la médula espinal se cree que está generada por las interneuronas inhibitorias, ya que la inhibición autogénica y recíprocas mediadas por fibras Ib están alteradas<sup>94</sup>





Modificado de: Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. NatRevDisPrimers. 2017 Mar 23; 3:17013.

## **Definición del problema**

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común; sólo superada en frecuencia por la enfermedad de Alzheimer. Ésta se diagnostica en base a sus características clínicas. A pesar de ello, 1 de cada 4 pacientes diagnosticados con EP no presentan los hallazgos histopatológicos esperados para la enfermedad cuando se efectúan las necropsias, lo que sugiere que el diagnóstico antemortem era incorrecto.

El estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, tanto en la práctica clínica como en estudios de investigación in vivo continúa siendo clínico. Sin embargo, la validez global del diagnóstico clínico de EP no es satisfactorio. Cuando se emplean los Criterios Diagnóstico del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB) la precisión diagnóstica es de 82% (IC 62.6%-93%). Se necesitan con urgencia estudios de imagen y biomarcadores para mejorar la precisión del diagnóstico clínico.<sup>95</sup>

En los pacientes en los que el diagnóstico de EP no es claro, las pruebas auxiliares (incluyendo a las pruebas neurofisiológicas) podrían desempeñar un papel importante como herramientas diagnósticas complementarias. Un diagnóstico de EP que tuviera mayor exactitud evitaría tratamientos innecesarios (tanto médicos, como invasivos) en pacientes con otros tipos de parkinsonismos que no se benefician de estas intervenciones.

Además, los estudios neurofisiológicos en EP son útiles para complementar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en esta entidad.

## **Justificación**

La enfermedad de Parkinson es diagnosticada clínicamente en la mayoría de los pacientes, pero existe un 25% en el que las características clínicas no son suficientes para distinguir esta entidad de otros tipos de parkinsonismos. Hasta la fecha, no existen biomarcadores para diagnosticar enfermedad de Parkinson. Aún después de 25 años de investigación, la sensibilidad diagnóstica de la EP no ha mejorado ya que sigue fundamentándose únicamente en la clínica. Se requiere proponer pruebas auxiliares que contribuyan a incrementar el rendimiento diagnóstico.

Los reflejos de larga latencia y el periodo silente son dos estudios neurofisiológicos relativamente fáciles de realizar y que se alteran en la enfermedad de Parkinson. A pesar de esto, no han sido utilizados individualmente o en conjunto como herramienta en los pacientes en los que el diagnóstico no puede establecerse sólo por la clínica. Lo anterior, puede deberse a que, hasta la fecha, ni la sensibilidad ni la especificidad de dichos estudios permite, por sí solos, hacer una distinción diagnóstica entre EP y otras causas de parkinsonismo.

Aun así, se plantea que el reunir información cuantificable de pruebas neurofisiológicas es probablemente la mejor forma en que podemos enriquecer nuestro conocimiento de la enfermedad, esperando que en el futuro estas observaciones puedan tener un mayor valor para nosotros los clínicos.

## **Pregunta de investigación**

¿Qué diferencias existen en los reflejos de larga latencia y periodo silente en los pacientes con enfermedad de Parkinson al compararlos contra sujetos con parkinsonismos por otras causas y contra controles?

## **Hipótesis**

En los sujetos con EP, los reflejos de larga latencia tendrán mayor latencia y el periodo silente tendrá mayor duración en la comparación contra sujetos con parkinsonismos por otras causas y contra controles.

## **Objetivo**

Objetivo principal

Determinar diferencias en los reflejos de larga latencia y el periodo silente entre pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismos por otras causas y controles.

Objetivos Específicos

- Analizar las características neurofisiológicas del reflejo de larga latencia y el periodo silente en los pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo por otras causas y controles.
- Estudiar la relación entre el reflejo de larga latencia y el periodo silente con el grado de afección motora en pacientes con EP
- Evaluar la relación entre el periodo silente de nervio mixto y el periodo silente cutáneo

## **Metodología**

### **Diseño del estudio**

Observacional, comparativo, transversal

### **Descripción de las maniobras o intervenciones**

El sujeto de estudio se presentó en el Laboratorio de Neurofisiología Clínica del segundo piso de hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” cumpliendo las siguientes indicaciones: 1. Baño de cuerpo entero el día del estudio con uso de jabón neutro 2. Desayunar normalmente, siempre y cuando no le realizaran otros estudios el mismo día que lo contraindicaran. 3. Tomar adecuadamente sus medicamentos (Excepto la levodopa la cual debía suspender 12 horas antes del estudio). 4. No aplicar crema en los brazos 4. No llevar joyas, chamarras de piel, seda, nylon o ropa ajustada. 5. Llevar una lista con los nombres de los medicamentos que está tomando.

Al llegar al laboratorio de neurofisiología, el sujeto fue entrevistado por uno de los investigadores quien verificó que el individuo cumplía con los criterios de inclusión y de exclusión del estudio, le brindó el consentimiento informado y le aclaró cualquier duda que pudiera tener.

Una vez que el sujeto resolvió sus dudas y firmó el consentimiento informado, se procedió a realizar la evaluación clínica y las pruebas neurofisiológicas:

A todos los pacientes con EP se les realizó una evaluación de su desempeño motor, tanto en periodo “off” como “on”, mediante la parte III de la “Unified Parkinson’s Disease Rating Scales (UPDRS).

En los pacientes con EP, los registros fueron tomados en periodos “off” y “on” de levodopa. Para el periodo “off” se les solicitó que suspendieran el tratamiento de levodopa por un tiempo  $\geq 12$  horas previos a los estudios neurofisiológicos y a la

evaluación clínica. Las pruebas neurofisiológicas se efectuaron a las 7am y fue un solo individuo quien las efectuó. Luego de 45 minutos de terminados los estudios, se les reinició su dosis habitual de levo dopa y se repitieron: la sección III del UPDRS (debía obtenerse una mejoría  $\geq 50\%$ ) y las pruebas neurofisiológicas (RLL y PSC).

El reflejo de larga latencia (RLL) se obtuvo estimulando el nervio mediano en la muñeca. Con el paciente relajado y en decúbito supino, los electrodos de superficie se colocaron sobre el abductor pollicisbrevis (APB). La duración del estímulo fue de 1ms y se aumentó la intensidad hasta evidenciar la contracción del músculo. La frecuencia se estableció a 2Hz y se promediaron 100 estímulos. Este procedimiento se realizó en reposo y con contracción leve del músculo. Se realizó el registro en ambas extremidades superiores<sup>25</sup>

El periodo silente cutáneo (PSC) se realizó con el paciente en decúbito supino, con electrodos de anillo en el dedo índice (falange distal y la intermedia), éstos fueron los encargados de dar el estímulo eléctrico. Los electrodos de registro se colocaron sobre el APB, el estímulo de 0.5 ms, 0.5-0.7 Hz y 20 veces el umbral sensitivo. Todo esto con una contracción sostenida del músculo con retroalimentación visual de la actividad muscular. Se colocaron los filtros de la EMG de superficie a 20-5000Hz. Se realizaron 5 respuestas y los resultados de éstas se promediaron<sup>96</sup>

El periodo silente de nervio mixto (PSM) se realizó con el paciente en decúbito supino, estimulando el nervio mediano en la muñeca. Los electrodos de registro se colocaron sobre el APB, el estímulo de 0.5 ms, 0.5 Hz y de 50 mA de intensidad. Todo esto con una contracción sostenida del músculo con retroalimentación visual de la actividad muscular. Se colocaron los filtros de la EMG de superficie a 20-5000Hz. Se realizaron 5 respuestas y los resultados de éstas se promediaron.

La duración total fue de aproximadamente 90 minutos:

- a. Revisión de criterios de inclusión/exclusión-----10 minutos
- b. Consentimiento informado/dudas-----20 minutos
- c. Evaluación clínica/UPDRS-----20 minutos
- d. Reflejo de larga latencia-----15 minutos
- e. Periodo silente cutáneo y periodo silente mixto-----25 minutos

### **Cálculo del tamaño de la muestra**

Se utilizó la fórmula para diferencias de medias entre 3 muestras independientes (Esta fórmula asume una  $Z_{\alpha/2}$  para un nivel de confianza de 95%: 1.96 y una  $Z_{\beta}$  para un poder de 80%: 1.26) y se basa en un ajuste de Bonferroni de 0.05/3; es decir la probabilidad de 0.05 entre las 3 posibles combinaciones de 3 muestras independientes: AB, AC, BC

$$n = 22 \cdot \sigma^2 / d^2 + 1$$

Para este cálculo se utilizaron valores del estudio de Serrao y colaboradores del 2002<sup>63</sup> para la variable duración del periodo silente cutáneo

$\sigma^2$  muestral: 121

d esperada: 15ms ( $d^2$ : 225)

obteniendo un valor de n: 13 para cada grupo

### **Descripción de las técnicas, aparatos y/o instrumentos que se utilizaron en la medición**

Los estudios fueron realizados en el Laboratorio de Neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

El equipo utilizado fue un VikingQuest software 10.2.

### **Descripción de los formatos de evaluación**

La nueva versión de la UPDRS, patrocinada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MovementDisordersSociety, MDS), se basa en la crítica formulada por el Grupo de Expertos en Escalas de Evaluación de la enfermedad de Parkinson (TaskForcefor Rating Scales in Parkinson’sDisease) (MovDisord 2003;

18:738-750). Posteriormente, la MDS encargó a un coordinador la organización de un programa para proporcionar a la comunidad de los Trastornos del Movimiento una nueva versión de la UPDRS que mantuviera el formato completo de la UPDRS original y que abordara las cuestiones identificadas en la crítica como debilidades y ambigüedades. El coordinador identificó subcomités con presidentes y miembros.

Cada parte fue escrita por los miembros del subcomité correspondiente y, posteriormente, revisada y ratificada por el grupo completo. La MDS-UPDRS tiene cuatro partes: Parte I (experiencias no motoras de la vida diaria), Parte II (experiencias motoras de la vida diaria), Parte III (exploración motora) y Parte IV (complicaciones motoras). La Parte I tiene dos componentes: IA, referida a un determinado número de conductas evaluadas por el investigador con la información proporcionada por pacientes y cuidadores; y IB, que es cumplimentada por el paciente con o sin la ayuda del cuidador, pero independientemente del investigador. Sin embargo, el evaluador puede revisar esta parte para garantizar que se han contestado todas las preguntas de manera clara, y puede ayudar explicando cualquier ambigüedad percibida. La Parte II se ha diseñado como un cuestionario auto-administrado como la parte IB, pero puede ser revisada por el investigador para garantizar que se ha respondido de manera completa y clara. Es de destacar que las versiones oficiales de las Partes IA, IB y II de la MDS-UPDRS no se puntúan en “on” y en “off” por separado. Sin embargo, para protocolos o programas individuales pueden usarse las mismas preguntas en “on” y “off”. La Parte III tiene instrucciones que el evaluador tiene que dar o mostrar al paciente; es cumplimentada por el evaluador. La Parte IV tiene instrucciones para el evaluador e instrucciones que se deben leer al paciente. Esta parte integra la información obtenida del paciente con el juicio clínico y las observaciones del evaluador y es el evaluador quien la complementa.



## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

#### **Enfermedad de Parkinson idiopática**

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson (mediante criterios del UK Parkinson's Disease Brain Bank) de  $\geq 1$  año de evolución
- Predominio de variedad rígido-acinético
- Cualquier género
- Mayores de 18 años
- Consentir a su participación en el estudio
- Ausencia de discinecias

#### **Parkinsonismo por otras causas**

- Pacientes con diagnóstico de parkinsonismo de otras causas (atrofia de múltiples sistemas, degeneración cortico basal, parálisis supra nuclear progresiva)
- Ausencia de respuesta a dosis de levodopa  $\geq 800$ mg/día luego de 45 días de tratamiento
- Cualquier género
- Mayores de 18 años
- Consentir a su participación en el estudio

#### **Controles**

- Cualquier género
- Mayores de 18 años
- Consentir a su participación en el estudio

## **Criterios de exclusión**

### **Enfermedad de Parkinson idiopática**

- Ausencia de respuesta clínica a dosis diarias de levodopa mayores  $\geq 200$  mg/día luego de 45 días de tratamiento
- Síntomas de predominio en extremidades inferiores
- Uso de medicamentos que ocasionen parkinsonismo secundario (neurolepticos, metildopa, flunarizina, cinnarizina, plocoperazina, metoclopramida)
- Hallazgos anormales en estudios de tomografía craneal computada o resonancia magnética cerebral (Ej.: tumor, infartos lacunares, hidrocefalia, encefalopatía isquémica subcortical)
- Polineuropatía moderada o severa de las 4 extremidades
- Mielopatía de cualquier causa
- Analfabetismo

### **Parkinsonismo por otras causas**

- Polineuropatía moderada o severa de las 4 extremidades
- Mielopatía de cualquier causa
- Analfabetismo

### **Controles**

- Polineuropatía moderada o severa de las 4 extremidades
- Mielopatía de cualquier causa
- Presencia de cualquier trastorno de movimiento
- Antecedente de enfermedad del SNC
- Analfabetismo

### **Criterio de eliminación en cualquiera de los 3 grupos:**

- Imposibilidad para tolerar los estímulos eléctricos

### **Métodos utilizados para ponerse en contacto con los pacientes**

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática (debían cumplir los criterios del UK Parkinson's Disease Brain Bank) y pacientes con diagnósticos confirmados de otras entidades que cursan con parkinsonismo (atrofia de múltiples sistemas, degeneración cortico basal, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo vascular y parkinsonismo medicamentoso) procedentes de la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Los controles fueron seleccionados del personal administrativo y pacientes con ausencia de trastornos del sistema nervioso central que acudían a estudios neurofisiológicos por sospecha de afección periférica y que sus resultados eran normales. Se les invitó a participar de forma: presencial, vía telefónica o por correo electrónico.

## Descripción de las variables de estudio y su escala de medición

### Variables dependientes

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Latencia del reflejo de larga latencia (Lat-RLL)</b>	Tiempo entre la aplicación del estímulo y la deflexión negativa correspondiente al reflejo de larga latencia	Milisegundos (ms)	Cuantitativa continua
<b>Latencia del Periodo silente cutáneo (Lat-PSC)</b>	Tiempo entre la aplicación del estímulo digital y el inicio de la supresión de la actividad electromiográfica	Milisegundos (ms)	Cuantitativa continua
<b>Duración del periodo silente cutáneo (Dur-PSC)</b>	Tiempo entre el inicio y el final de la supresión electromiográfica al estimular un nervio cutáneo	Milisegundos (ms)	Cuantitativa continua
<b>Latencia del periodo silente de nervio mixto (Lat-PSM)</b>	Tiempo entre la aplicación del estímulo en nervio mixto y el inicio de la supresión de la actividad electromiográfica	Milisegundos (ms)	Cuantitativa continua
<b>Duración del periodo silente mixto (Dur-PSM)</b>	Tiempo entre el inicio y el final de la supresión electromiográfica al estimular un nervio mixto	Milisegundos (ms)	Cuantitativa continua

## Variables independientes

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Edad</b>	Edad cronológica al momento de la evaluación	Años	Cuantitativa continua
<b>Género</b>	Condición biológica de hombre o mujer	Mujer/Hombre	Cualitativa nominal
<b>UPDRS motor</b>	Alteración en función motora en pacientes con enfermedad de Parkinson	Sección III de la nueva versión de la escala UPDRS	Cuantitativa discreta
<b>Lado afectado</b>	Hemicuerpo con mayor discapacidad en función motora en pacientes con enfermedad de Parkinson	Izquierdo/derecho	Cualitativa nominal

### **Análisis estadístico**

La descripción general de las variables principales se realizó mediante medidas de tendencia central (promedios, para valores distribuidos normalmente; mediana, para valores no normales) para variables cuantitativas y frecuencias relativas (porcentajes) para variables nominales.

La prueba de correlación de Pearson se usó para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables entre tres o más grupos. En el caso de variables con distribución no paramétrica, se utilizó la prueba de correlación de Spearman.

La prueba ANOVA se utilizó en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre más de dos grupos. Todos los valores de  $p$  para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . Se utilizaron comparaciones de diagramas de cajas y bigotes para visualizar las diferencias entre los grupos.

Además, se graficaron curvas ROC para evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos *versus* enfermos.

### **Consideraciones éticas**

El protocolo de investigación clínica del cual se derivó esta tesis fue aprobado tanto por el Comité de Investigación como por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (versión 2-Ref. 2083).

### **Financiamiento**

Los costos del proyecto fueron asumidos por el servicio de neurofisiología del Departamento de Neurología y Psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y por una beca de investigación del Comité Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)

## Resultados

Se reclutaron en total 41 pacientes, de los cuales 33 (53.7%) eran mujeres y 19 (46.3%) hombres. La edad promedio fue de 58 años (rango: 39-84 años). De los 41 pacientes: 18 tenían enfermedad de Parkinson, 6 Parkinsonismos por otras causas (5 atrofia de múltiples sistemas y 1 parálisis supra nuclear progresiva) y 17 eran controles.

El análisis de la distribución para las características neurofisiológicas se realizó con la prueba de ShapiroWilks (tanto para la muestra total como para los grupos). Las variables mostraron una distribución normal ( $p>0.05$ ), excepto las variables relacionadas con la prueba de periodo silente mixto (tanto en latencias como en duraciones y de forma bilateral). Los valores de las distintas variables de las pruebas neurofisiológicas en muestra total y por grupos se resumen en las Tablas 1-4.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS EN MUESTRA TOTAL (N :41)

VARIABLE	MEDIA (ms)	DESVIACIÓN ESTANDAR (ms)
<b>Lat-RLL-izq</b>	53.74	10.17
<b>Lat-RLL-der</b>	55.38	10.74
<b>Lat-PSM-izq</b>	44.50**	39.50-55.50 #
<b>Lat-PSM-der</b>	42.50**	36.75-54.25 #
<b>Dur-PSM-izq</b>	78.00**	64.75-96.00 #
<b>Dur-PSM-der</b>	80.00**	64.75-96.00 #
<b>Lat-PSC izq</b>	65.08	15.11
<b>Lat-PSC-der</b>	63.50	14.71
<b>Dur-PSC-izq</b>	67.43	15.67
<b>Dur-PSC-der</b>	69.83	22.00

\*\*Mediana #Intervalos inter-cuartilares al 25 y 75%

RLL: reflejo de larga latencia; PSC: periodo silente con estimulación a nervio cutáneo; PSM: periodo silente con estimulación a nervio mixto

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA (N: 18)

VARIABLE	MEDIA (ms)	DESVIACIÓN ESTANDAR (ms)
<b>Lat-RLL-izq</b>	56.34	8.90
<b>Lat-RLL-der</b>	58.27	8.68
<b>Lat-PSM-izq</b>	48.25**	40.37-60.75 <sup>#</sup>
<b>Lat-PSM-der</b>	42.00**	36.87-53.62 <sup>#</sup>
<b>Dur-PSM-izq</b>	86.75**	73.00-94.50 <sup>#</sup>
<b>Dur-PSM-der</b>	89.50**	77.55-103.75 <sup>#</sup>
<b>Lat-PSC izq</b>	60.03	13.75
<b>Lat-PSC-der</b>	59.14	15.31
<b>Dur-PSC-izq</b>	72.50	8.20
<b>Dur-PSC-der</b>	78.29	16.13

\*\*Mediana # Intervalos inter-cuartilares al 25 y 75%

RLL: reflejo de larga latencia; PSC: periodo silente con estimulación a nervio cutáneo; PSM: periodo silente con estimulación a nervio mixto



TABLA 3. CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS EN PACIENTES CON PARKINSONISMO POR OTRAS CAUSAS (N=6)

VARIABLE	MEDIA (ms)	DESVIACIÓN ESTANDAR (ms)
<b>Lat-RLL-izq</b>	64.72	6.95
<b>Lat-RLL-der</b>	66.17	6.40
<b>Lat-PSM-izq</b>	38.50**	32.87-42.75 <sup>#</sup>
<b>Lat-PSM-der</b>	39.25**	30.50-43.42 <sup>#</sup>
<b>Dur-PSM-izq</b>	90.75**	69.52-128.75 <sup>#</sup>
<b>Dur-PSM-der</b>	117.50**	93.62-148.12 <sup>#</sup>
<b>Lat-PSC izq</b>	64.72	18.64
<b>Lat-PSC-der</b>	60.92	17.39
<b>Dur-PSC-izq</b>	82.03	20.67
<b>Dur-PSC-der</b>	93.92	24.14

\*\*Mediana # Intervalos inter-cuartilares al 25 y 75%

RLL: reflejo de larga latencia; PSC: periodo silente con estimulación a nervio cutáneo; PSM: periodo silente con estimulación a nervio mixto

TABLA 4. CARACTERÍSTICAS NEUROFISIOLÓGICAS EN CONTROLES (N=17)

VARIABLE	MEDIA (ms)	DESVIACIÓN ESTANDAR (ms)
<b>Lat-RLL-izq</b>	47.11	7.72
<b>Lat-RLL-der</b>	48.52	9.61
<b>Lat-PSM-izq</b>	45.00**	39.50-56.50#
<b>Lat-PSM-der</b>	47.50**	37.50-62.50#
<b>Dur-PSM-izq</b>	66.50**	51.00-77.50#
<b>Dur-PSM-der</b>	62.50**	50.25-73.25#
<b>Lat-PSC izq</b>	70.58	14.16
<b>Lat-PSC-der</b>	65.76	13.15
<b>Dur-PSC-izq</b>	56.90	13.52
<b>Dur-PSC-der</b>	52.37	11.41

\*\*Mediana # Intervalos inter-cuartilares al 25 y 75%

RLL: reflejo de larga latencia; PSC: periodo silente con estimulación a nervio cutáneo; PSM: periodo silente con estimulación a nervio mixto

Se efectuó un análisis de correlación de Pearson para evaluar si había relación lineal entre los resultados obtenidos en mano izquierda y mano derecha para las variables de las pruebas neurofisiológicas tanto en la muestra total como en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopático. En el caso de variables sin distribución paramétrica (latencia de periodo silente de nervio mixto y duración de periodo silente de nervio mixto), se realizó una correlación de Spearman interlado en muestra total y en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. Se consideró significativo un resultado de  $p \leq 0.05$  para un análisis a dos colas (Tabla 5).

TABLA 5. CORRELACIONES INTERLADO EN PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS

VARIABLE	MUESTRA TOTAL (N: 41)	ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA (N:18)
<b>Latencia de Reflejo de larga latencia</b>	r: 0.806 ** p: 0.00	r: 0.695 ** p: 0.00
<b>Latencia de periodo silente de nervio mixto</b>	r: 0.718# p: 0.00	r: 0.581# p: 0.0114
<b>Duración de periodo silente de nervio mixto</b>	r: 0.750# p: 0.00	r: 0.5695# p: 0.0136
<b>Latencia de periodo silente cutáneo</b>	r: 0.547 ** p: 0.00	r: 0.66 ** p: 0.003
<b>Duración de periodo silente cutáneo</b>	r: 0.737 ** p: 0.00	r: 0.477 ** p: 0.045

\*\*\* Rho Pearson

#Rho Spearman

Para evaluar si había diferencias en los valores de las variables de las distintas pruebas neurofisiológicas entre los 3 grupos (enfermedad de Parkinson idiopática, parkinsonismo por otras causas y controles) se utilizó la prueba de ANOVA de un factor (El valor de F se consideró significativo, para 2 grados de libertad intergrupala, cuando el resultado de  $p \leq 0.05$ ) (Tabla 6).

Para observar de forma gráfica estas diferencias, se utilizaron esquemas de cajas y bigotes para cada variable en los 3 grupos (Figuras 1-10).

TABLA 6. ANOVA DE UN FACTOR PARA LAS VARIABLES NEUROFISIOLÓGICAS ENTRE LOS 3 GRUPOS (ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA, PARKINSONISMO POR OTRAS CAUSAS Y CONTROLES)

Variable	F	p
<b>Lat-RLL-izq</b>	11.905	≤ 0.01 **
<b>Lat-RLL-der</b>	10.565	≤ 0.01 **
<b>Lat-PSM-izq</b>	2.629	0.85
<b>Lat-PSM-der</b>	1.953	0.156
<b>Dur-PSM-izq</b>	7.421	≤ 0.01 **
<b>Dur-PSM-der</b>	24.271	≤ 0.01 **
<b>Lat-PSC izq</b>	2.267	0.117
<b>Lat-PSC-der</b>	0.905	0.413
<b>Dur-PSC-izq</b>	11.104	≤ 0.01 **
<b>Dur-PSC-der</b>	20.081	≤ 0.01 **

\*\* Valores de  $p \leq 0.05$

RLL: reflejo de larga latencia; PSC: periodo silente con estimulación a nervio cutáneo; PSM: periodo silente con estimulación a nervio mixto

FIGURA 1. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA LATENCIA DEL REFLEJO DE LARGA LATENCIA EN LA MANO IZQUIERDA ENTRE LOS 3 GRUPOS

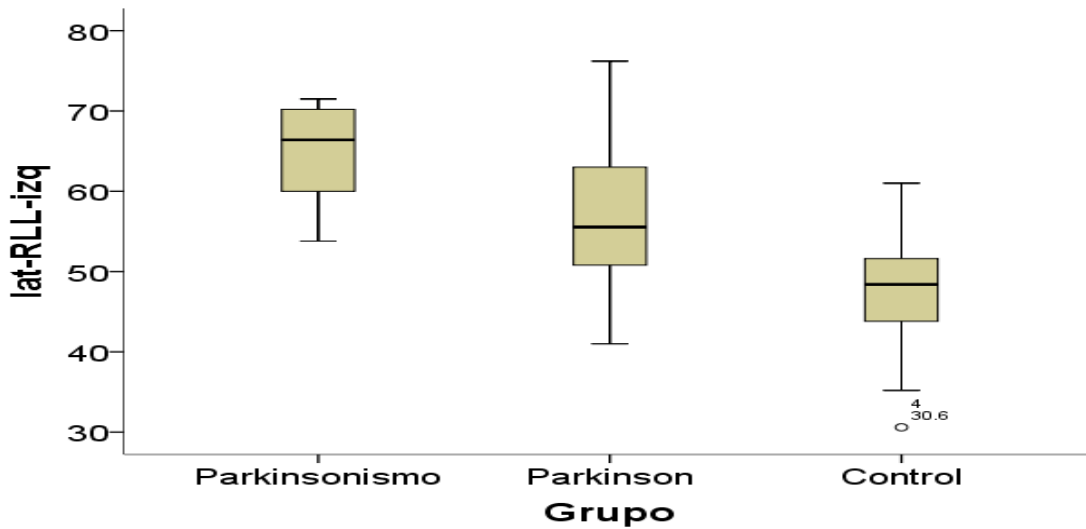


FIGURA 2. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA LATENCIA DEL REFLEJO DE LARGA LATENCIA EN LA MANO DERECHA ENTRE LOS 3 GRUPOS

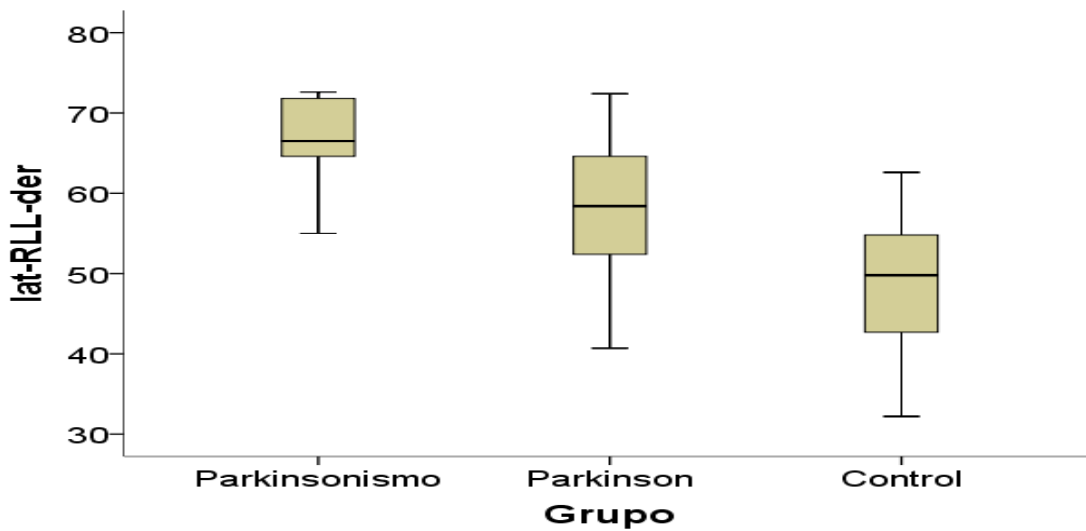


FIGURA3. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA LATENCIA DEL PERIODO SILENTE DE NERVIIO MIXTO EN LA MANO IZQUIERDA ENTRE LOS 3 GRUPOS

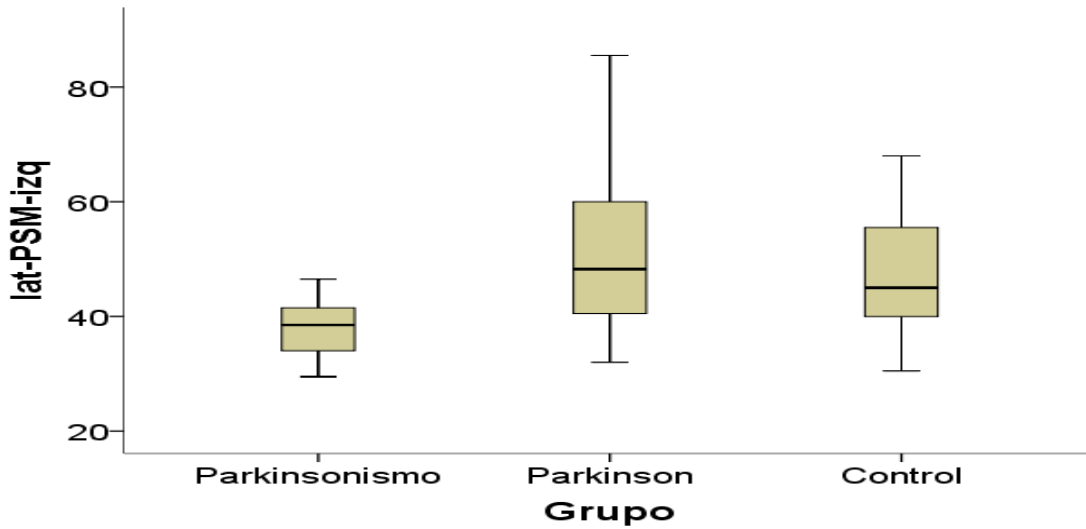


FIGURA 4. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA LATENCIA DEL PERIODO SILENTE DE NERVIIO MIXTO EN LA MANO DERECHA ENTRE LOS 3 GRUPOS

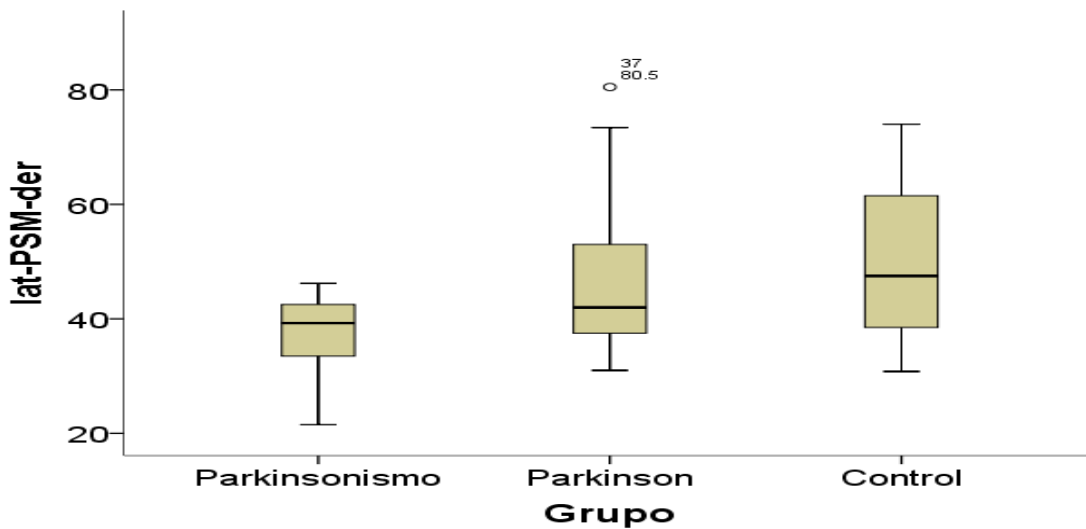


FIGURA 5. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA DURACIÓN DEL PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO EN LA MANO IZQUIERDA ENTRE LOS 3 GRUPOS

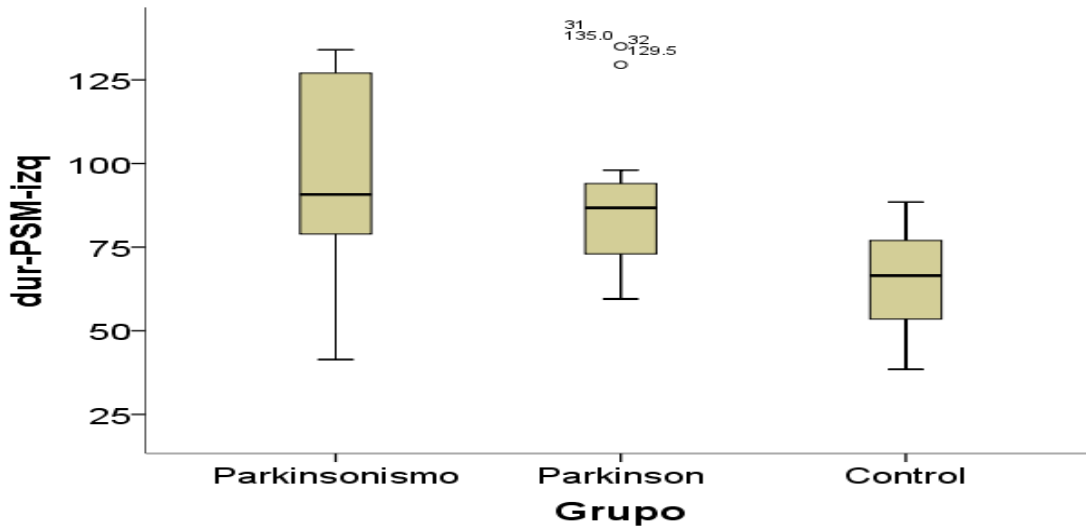


FIGURA 6. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA DURACIÓN DEL PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO EN LA MANO DERECHA ENTRE LOS 3 GRUPOS

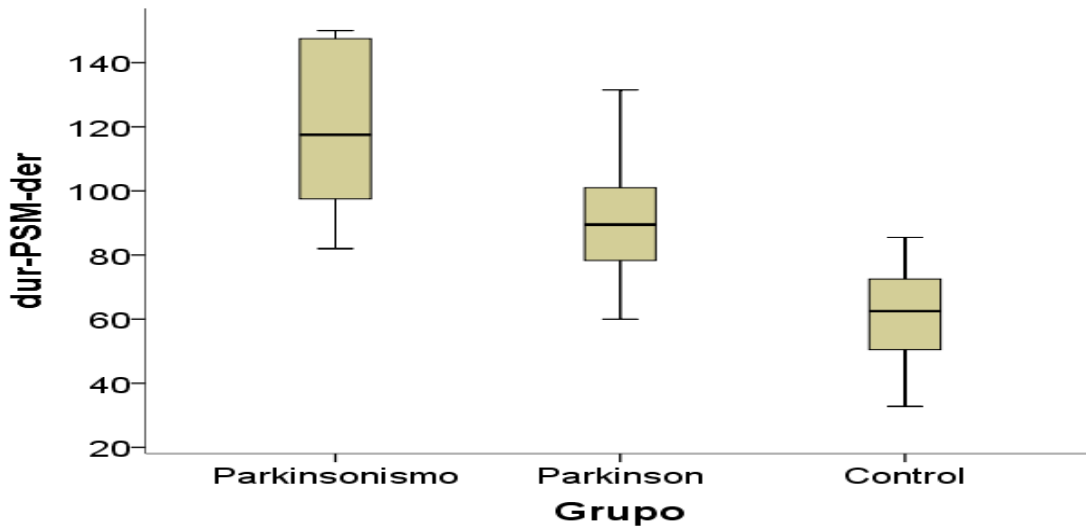


FIGURA 7. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA LATENCIA DEL PERIODO SILENTE CUTÁNEO EN LA MANO IZQUIERDA ENTRE LOS 3 GRUPOS

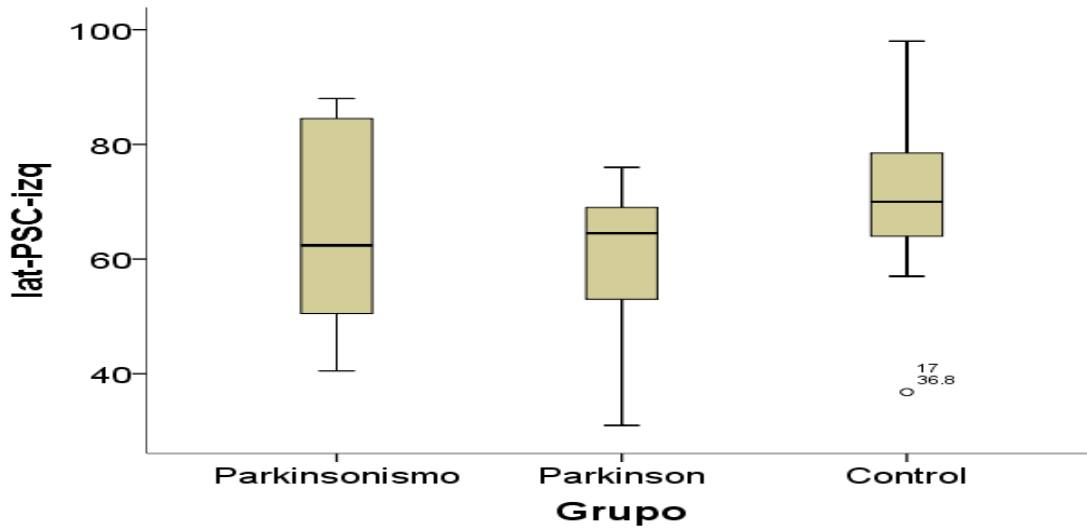


FIGURA 8. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA LATENCIA DEL PERIODO SILENTE CUTÁNEO EN LA MANO DERECHA ENTRE LOS 3 GRUPOS

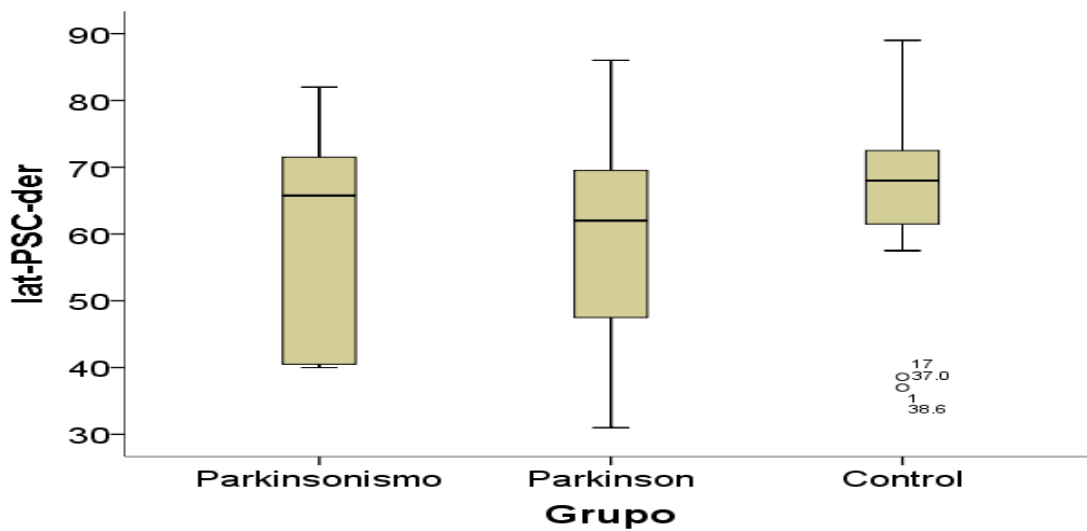




FIGURA 9. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA DURACIÓN DEL PERIODO SILENTE CUTÁNEO EN LA MANO IZQUIERDA ENTRE LOS 3 GRUPOS

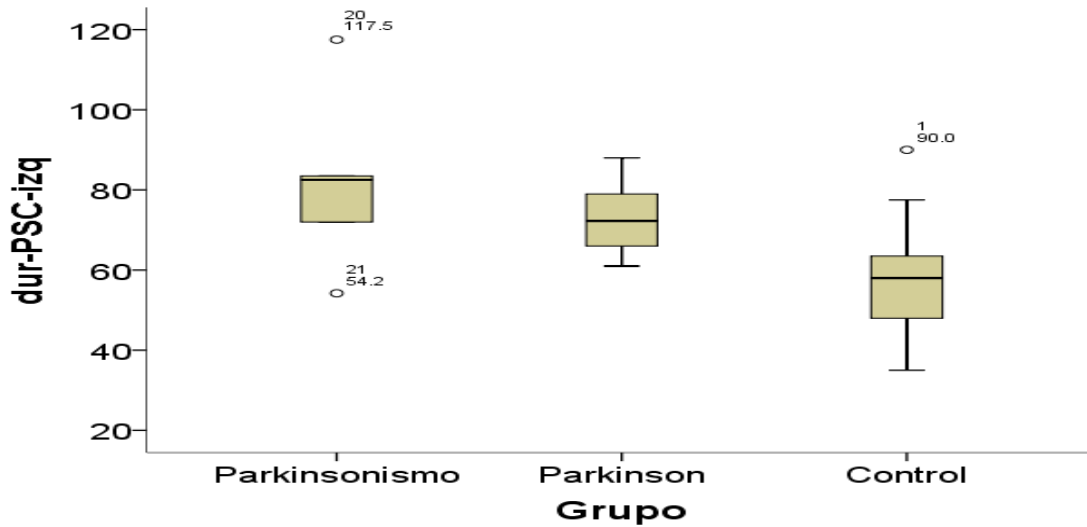
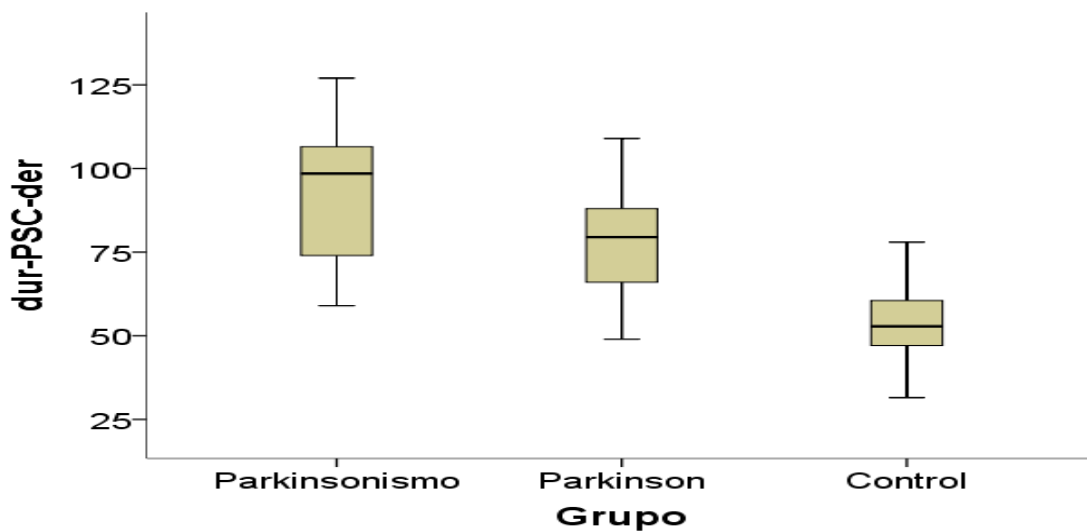


FIGURA10. COMPARACIÓN POR DIAGRAMA DE CAJAS Y BIGOTES DE LA DURACIÓN DEL PERIODO SILENTE CUTÁNEO EN LA MANO DERECHA ENTRE LOS 3 GRUPOS



Se correlacionó el UPDRS motor con las diferentes variables neurofisiológicas; sin embargo, ninguna resultó estadísticamente significativa. Tampoco hubo correlación entre el grado de rigidez y el reflejo de larga latencia.

Se correlacionaron las duraciones del periodo silente cutáneo y del periodo silente mixto para cada lado (Figuras 11 y 12).

FIGURA11. CORRELACIONES DE LAS DURACIONES DEL PERIODO SILENTE CUTÁNEO Y DEL PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO DE LA MANO IZQUIERDA

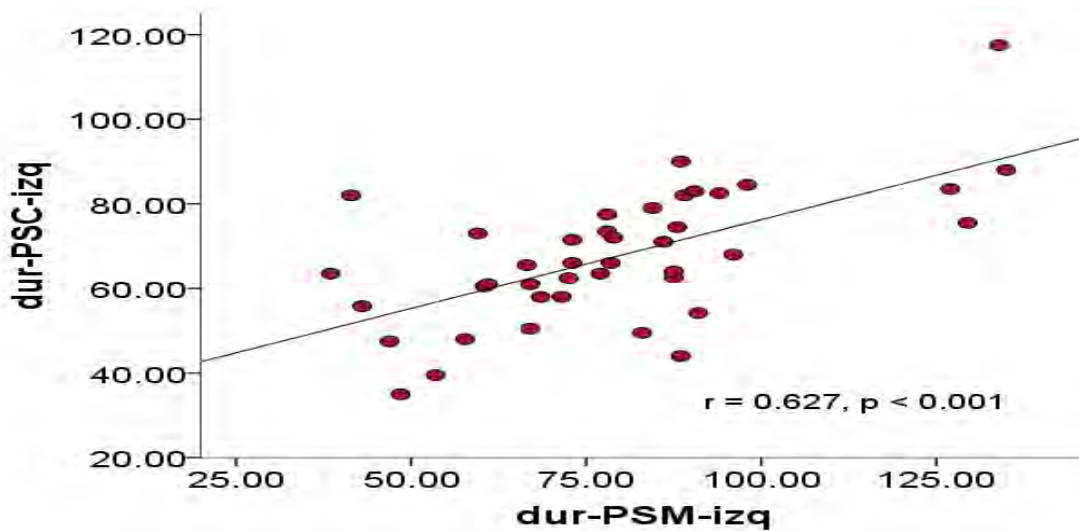
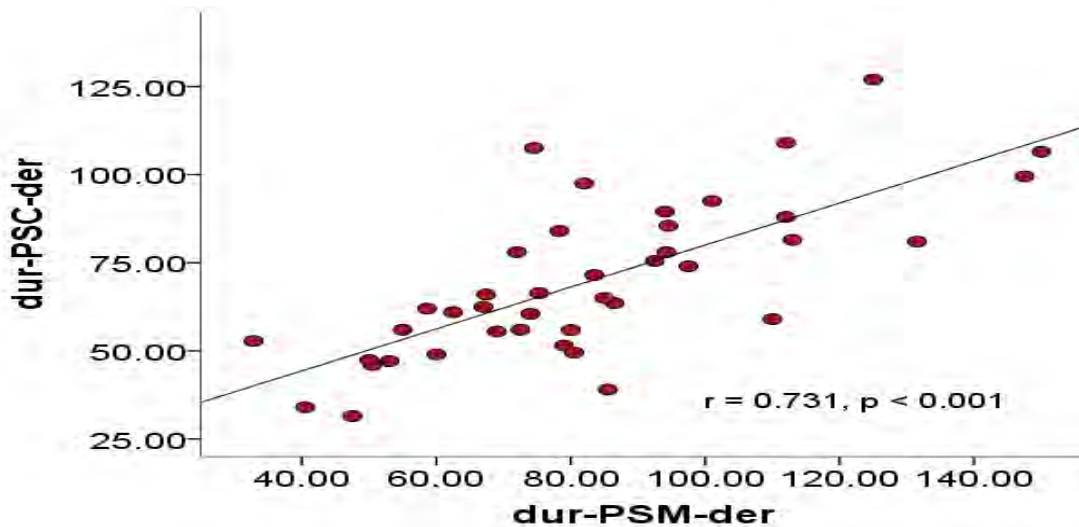
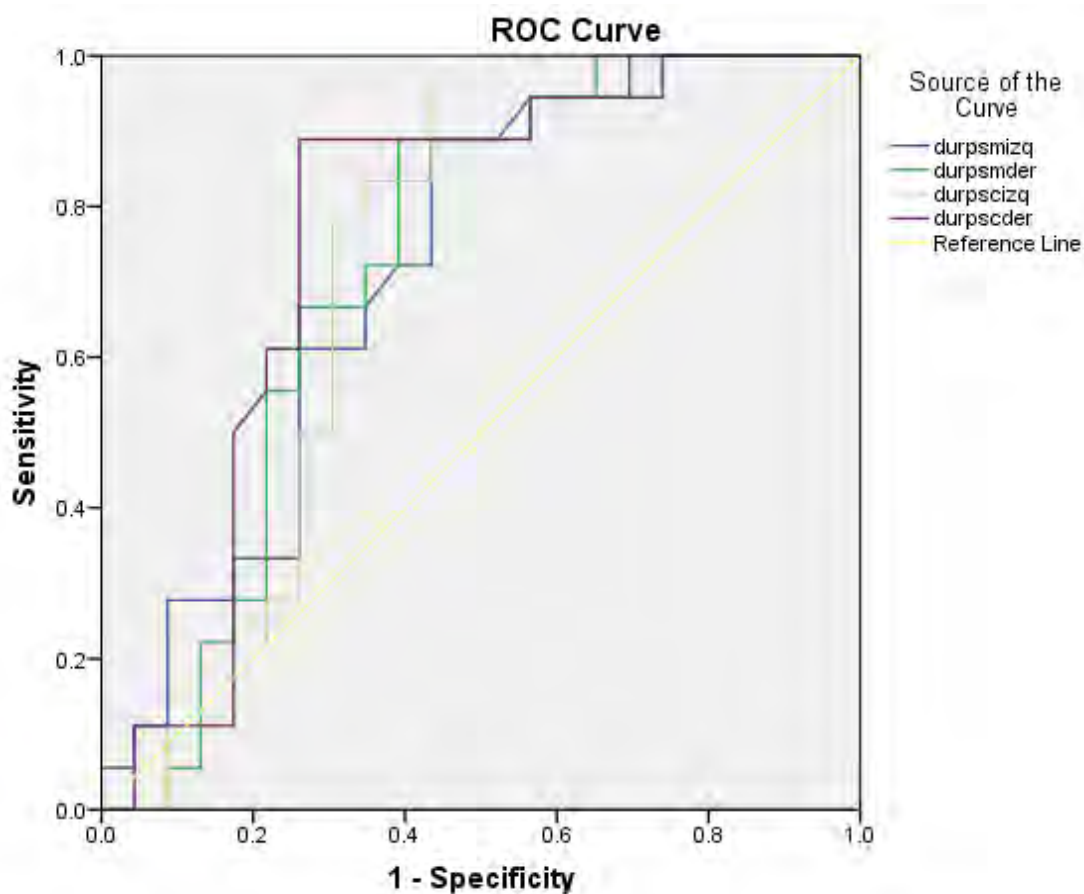


FIGURA 12. CORRELACIONES DE LAS DURACIONES DEL PERIODO SILENTE CUTÁNEO Y DEL PERIODO SILENTE DE NERVIOS MIXTOS DE LA MANO DERECHA



Se graficaron curvas ROC para comparaciones de las duraciones de los periodos silentes entre enfermedad de Parkinson idiopática contra el resto de los grupos, parkinsonismo contra controles y enfermedad de Parkinson idiopática contra parkinsonismo por otras causas. Las áreas bajo la curva resultaron significativas excepto en aquellas relacionadas con las comparaciones entre enfermedad de Parkinson idiopática contra parkinsonismo por otras causas.

FIGURA 13. CURVAS ROC COMPARANDO ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA CONTRA EL RESTO DE LOS GRUPOS (PARKINSONISMOS POR OTRAS CAUSAS + CONTROLES)

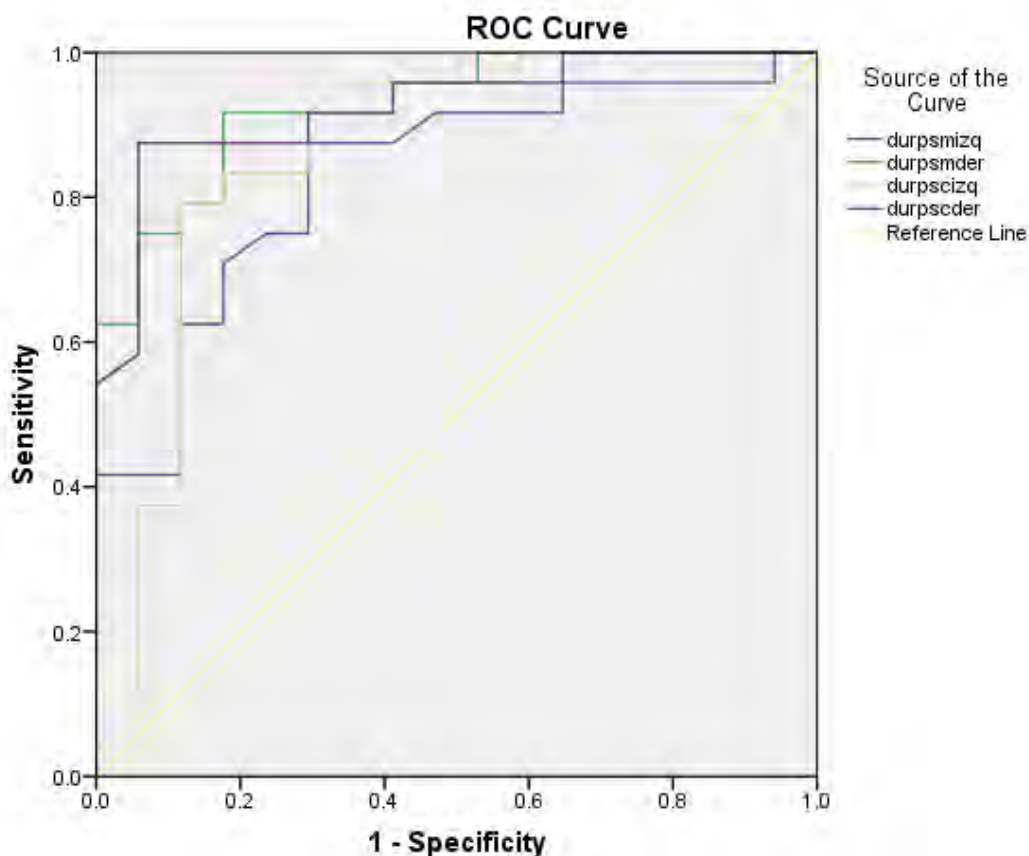


Variable	Área bajo la curva	Significancia
Dur-PSM-izq	0.72	0.017
Dur-PSM-der	0.722	0.016
Dur-PSC-izq	0.722	0.016
Dur-PSC-der	0.760	0.005

PSM: periodo silente con estimulación a nervio mixto

PSC: periodo silente con estimulación a nervio cutáneo

FIGURA 14. CURVAS ROC COMPARANDO PARKINSONISMO (ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA Y PARKINSONISMOS POR OTRAS CAUSAS) CONTRA CONTROLES

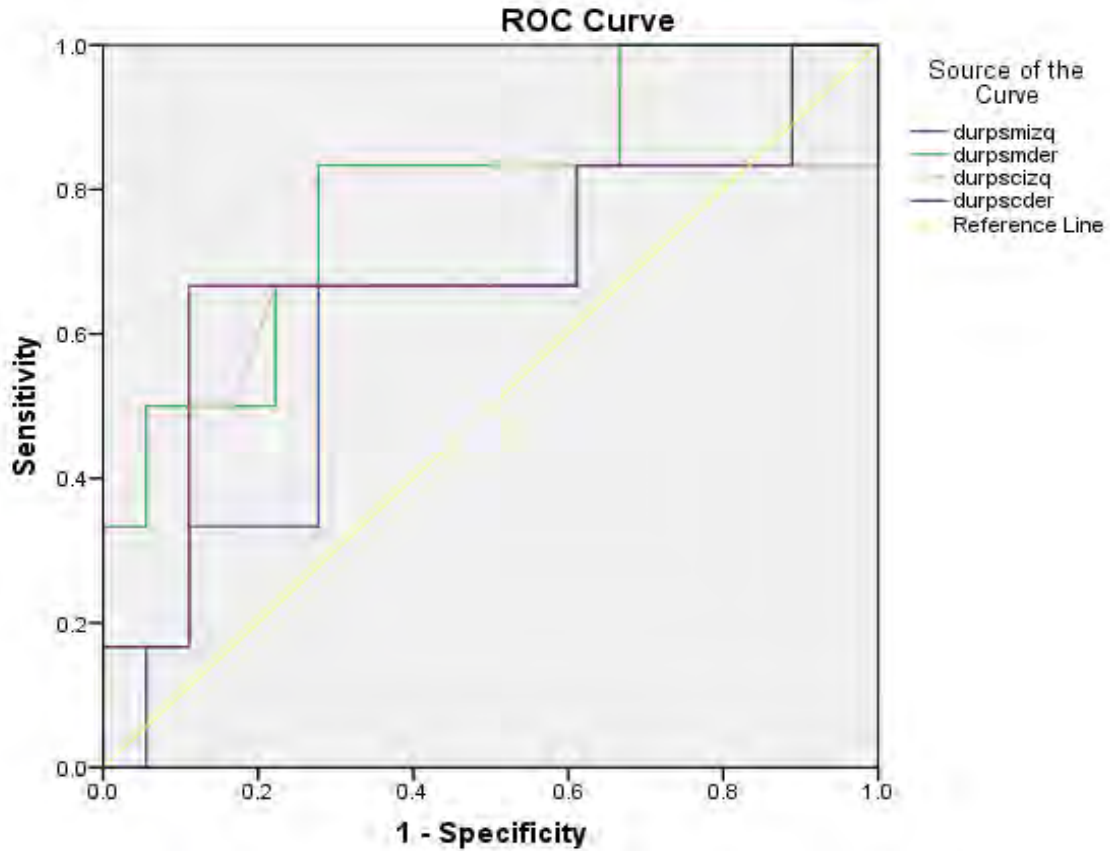


Variable	Área bajo la curva	Significancia
<b>Dur-PSM-izq</b>	0.831	≤ 0.01
<b>Dur-PSM-der</b>	0.926	≤ 0.01
<b>Dur-PSC-izq</b>	0.862	≤ 0.01
<b>Dur-PSC-der</b>	0.925	≤ 0.01

PSM: periodo silente con estimulación a nervio mixto

PSC: periodo silente con estimulación a nervio cutáneo

FIGURA 15. CURVAS ROC COMPARANDO ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA CONTRA PARKINSONISMO POR OTRAS CAUSAS

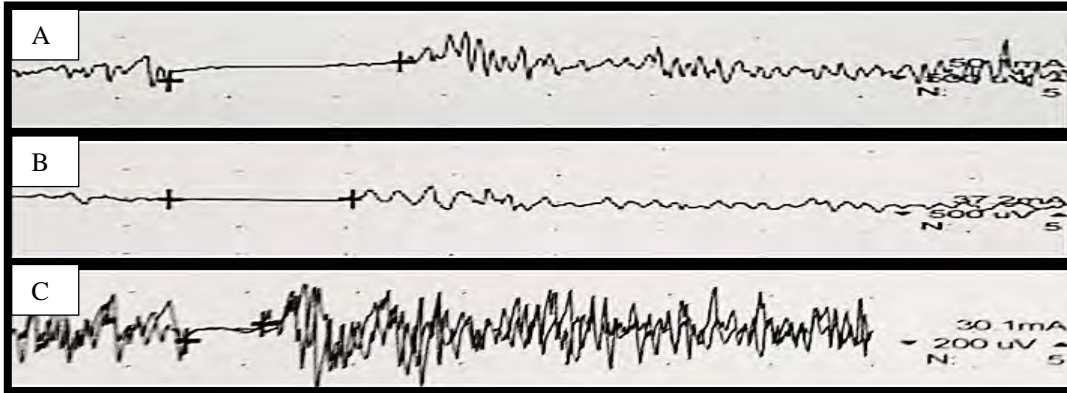


Variable	Área bajo la curva	Significancia
<b>Dur-PSM-izq</b>	0.611	0.424
<b>Dur-PSM-der</b>	0.796	0.033
<b>Dur-PSC-izq</b>	0.681	0.194
<b>Dur-PSC-der</b>	0.694	0.162

PSM: periodo silente con estimulación a nervio mixto

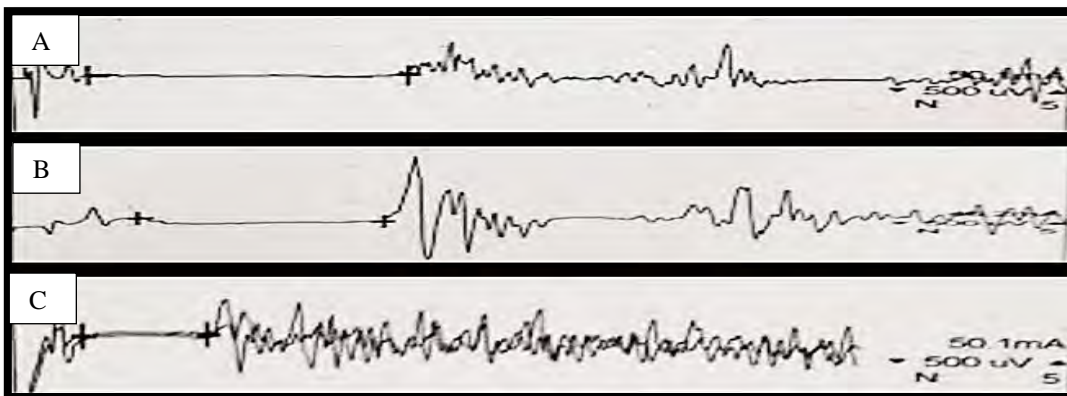
PSC: periodo silente con estimulación a nervio cutáneo

FIGURA 16. PERIODO SILENTE CUTÁNEO EN PACIENTE CON PARKINSONISMO POR OTRAS CAUSAS, ENFERMEDAD DE PARKINSON Y CONTROL



- A. Parkinsonismo por otras causas
- B. Enfermedad de Parkinson
- C. Control

FIGURA 17. PERIODO SILENTE DE NERVIIO MIXTO EN PACIENTES CON PARKINSONISMO POR OTRAS CAUSAS, ENFERMEDAD DE PARKINSON Y CONTROLES



- A. Parkinsonismo por otras causas
- B. Enfermedad de Parkinson
- C. Control

## **Discusión**

El objetivo de la presente tesis fue determinar diferencias en los reflejos de larga latencia y el periodo silente entre pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismos por otras causas y controles; ya que aunque la enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, el estándar de oro para su diagnóstico, tanto en la práctica clínica como en estudios de investigación in vivo, continúa siendo clínico por lo que se ha planteado que se necesitan con urgencia estudios de imagen y biomarcadores para mejorar la precisión del diagnóstico clínico.

En nuestro estudio, las variables neurofisiológicas que resultaron estadísticamente significativas en la comparación entre grupos fueron: a) latencia del reflejo de larga latencia, b) duración del periodo silente cutáneo y c) duración del periodo silente mixto.

Al correlacionar los resultados interlado de las pruebas neurofisiológicas observamos que, tanto en la muestra total como en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, los distintos valores muestran significancia estadística. Sin embargo, la correlación interlado se debilita en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. Este hallazgo corrobora lo observado en la clínica: la enfermedad de Parkinson idiopática es una enfermedad de presentación asimétrica.

Varios estudios han mostrado un incremento y prolongación de la latencia del reflejo de larga latencia en los pacientes con enfermedad de Parkinson o parkinsonismo. Tatton y Lee <sup>30</sup> originalmente examinaron los reflejos de estiramiento de larga latencia en músculos flexores de la muñeca “relajados” y observaron un incremento en la amplitud y en la latencia del RLL. Mortimer y Webster <sup>97</sup> estudiaron el reflejo de estiramiento en el músculo bíceps “relajado” bajo las mismas condiciones, y nuevamente, encontraron un incremento en la



amplitud de las respuestas de larga latencia, las cuales correlacionaron con una medida mecánica del grado de rigidez del codo. Chan y colaboradores<sup>98</sup> confirmaron estos hallazgos en el músculo tibial anterior. Berardelli y colaboradores<sup>31</sup> también investigaron los RLL en pacientes con parkinsonismo en los músculos tríceps sural y tibial anterior y concluyeron que estas respuestas: aparecían en reposo, tenían incremento de amplitud y de latencia las cuales correlacionaban con la impresión clínica de rigidez. Nosotros también encontramos un aumento en la latencia del reflejo de larga latencia tanto en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, como en pacientes con parkinsonismo por otras causas al compararlos con sujetos controles. Además, las latencias del RLL muestran una tendencia de ser más prolongadas en los pacientes con otros tipos de parkinsonismo que en los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. Las teorías actuales indican que la latencia del reflejo de larga recibe modulación proveniente de la corteza motora primaria, formación reticular y fibras espinales del grupo I y II<sup>99</sup>. La prueba de “actividad de sobresalto acústico” es una prueba neurofisiológica que evalúa la reacción generada por el tallo cerebral ante estímulos inesperados (usualmente estímulos acústicos intensos) y recibe conexiones sinápticas del tracto retículo espinal y del núcleo reticularis pontis caudalis. En los pacientes con otros tipos de parkinsonismo (PSP), esta respuesta se encuentra más disminuida o ausente en comparación con los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática<sup>100</sup>. Considerando estos datos, proponemos que el aumento de la latencia del reflejo de larga latencia al comparar pacientes con parkinsonismos por otras causas contra pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática puede deberse a una mayor disfunción en las neuronas de la formación reticular en los pacientes con parkinsonismo.

Como ya se había reportado anteriormente por Serrao y colaboradores<sup>63</sup>, demostramos que la duración del periodo silente cutáneo es mayor en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática que en controles. Los autores Nakashima y Takahashi fallaron en encontrar estadiferencia en la duración del PSC, probablemente porque su paradigma técnico de estimulación empleó intensidades

de estimulación menores que fallaron en activar las fibras aferentes de conducción lenta (fibras tipo A delta) que, de acuerdo a las hipótesis actuales, son las responsables del arco aferente del periodo silente cutáneo<sup>38,41,42</sup>.

Aunque aún no se entienda por completo el procesamiento del circuito central del PSC, éste puede ser modulado por fibras que descienden desde la corteza motora hasta la médula espinal. Se han realizado varios estudios que han investigado la duración del PSC en desórdenes del sistema nervioso central: Serrao y colaboradores<sup>63</sup> demostraron que el tratamiento con levo dopa disminuye la duración del PSC en pacientes con enfermedad de Parkinson; Pullman y colaboradores<sup>64</sup> describieron que los pacientes con distonía braquial tenían un aumento de la duración del PSC en comparación con controles; Sketkarova y colaboradores<sup>96</sup> también registraron este aumento al comparar pacientes con atrofia de múltiples sistemas con sujetos controles. Nuestro estudio, junto con estos estudios previos, sugiere que el aumento de la duración del periodo silente cutáneo, refleja disfunción del control supra espinal el cual modula la excitabilidad espinal.

En similitud con lo reportado por Sketkarova y colaboradores<sup>96</sup>, en nuestro estudio la duración del periodo silente cutáneo es mayor en pacientes con parkinsonismo por otras causas que en controles. Por otra parte, aunque no encontramos una diferencia clara al comparar la duración del periodo silente cutáneo entre pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática e individuos con parkinsonismo por otras causas, parece haber una tendencia a que este último grupo de sujetos tengan un incremento de la duración del PSC.

Resulta interesante que, en la enfermedad de Parkinson idiopática, el periodo silente cutáneo tenga un comportamiento contrario con respecto al periodo silente cortical evocado por la estimulación magnética transcraneal. Los grupos de Cantello<sup>80</sup>, Berardelli<sup>101</sup> y Valls-Sole<sup>102</sup> han reportado que el periodo silente cortical es menor en enfermedad de Parkinson idiopática, lo que ha resaltado el papel de

los ganglios de la base en la modulación de la excitabilidad cortical. De acuerdo a Inghilleri y colaboradores <sup>38</sup>, la parte final del periodo silente cortical evocado por estimulación magnética se produce por sistemas inhibitorios intracorticales.

Serrao y colaboradores <sup>63</sup>sugieren que el periodo silente cutáneo y el periodo silente cortical pueden estar funcionalmente correlacionados y que las eferencias anormales de los ganglios basales producen cambios opuestos en la actividad de interneuronas espinales y corticales. Esta hipótesis del grupo de Serrao aún debe confirmarse.

No encontramos diferencias en la latencia del PSC en ninguna de nuestras comparaciones: enfermedad de Parkinson idiopática contra controles, parkinsonismo por otras causas contra controles, ni enfermedad de Parkinson idiopática contra parkinsonismo por otras causas. La latencia del PSC puede estar determinada por 3 segmentos que intervienen en distintas partes del circuito: el tiempo de conducción periférica desde el lugar de estimulación hasta la médula espinal por medio de fibras A delta, el tiempo central necesario para procesar la inhibición, y el tiempo de eferencia desde la médula espinal hasta las fibras musculares motoras<sup>55,103</sup>.

Varios estudios han demostrado un retraso en la latencia del PSC en pacientes con neuropatía periférica, lo que sugiere que la prolongación de la latencia del PSC se debe a disfunción de las fibras aferentes A delta: Osio y colaboradores<sup>104</sup> en sujetos con neuropatía por VIH; los grupos de Yaman<sup>59</sup> y Kim<sup>60</sup> en diabéticos con neuropatía de fibra delgada y Svilpauskaite y colaboradores<sup>55</sup> en pacientes con síndrome del túnel del carpo. De acuerdo a nuestros resultados y a la evidencia de estos estudios, la prolongación de la latencia del PSC se debe a disfunción de las fibras A delta más que a control supra espinal del SNC.

El periodo silente en un nervio mixto tiene tres componentes: el primero, resultado de la colisión de impulsos antidrómicos y ortodrómicos; el siguiente, ocasionado por la inhibición de las células de Renshaw; y el último, provocado por impulsos aferentes cutáneos que son llevados por fibras de conducción lenta. Sólo la

duración del periodo silente de nervio mixto resultó distinta en la comparación entre: pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática y controles y sujetos con parkinsonismo por otras causas y controles. Nuestros resultados indican que, aunque los determinantes neurofisiológicos son distintos entre el periodo silente de nervio mixto y el periodo silente cutáneo, la inferencia que podemos realizar es la misma: la duración, y no la latencia, del periodo silente de nervio mixto está determinada por modulación supra espinal que ejerce su efecto sobre la excitabilidad espinal.

No hubo correlación entre el grado de rigidez y el reflejo de larga latencia. Este hallazgo va en contra de la hipótesis denominada “control óptimo de retroalimentación”, basada en los estudios de los grupos de Tatton<sup>30</sup> y Berardelli<sup>31</sup>.

Al correlacionar las duraciones del periodo silente de nervio mixto con la duración del periodo silente cutáneo en ambas manos, obtuvimos para ambas pruebas valores estadísticamente significativos y buenas correlaciones lineales lo que apoya, aún más, la inferencia anteriormente comentada.

Los resultados de las curvas ROC nos indican que la duración del periodo silente mixto y la duración del periodo silente cutáneo nos ayudan a hacer la distinción entre pacientes con parkinsonismo (enfermedad de Parkinson idiopática y parkinsonismo por otras causas) y controles, pero no entre individuos con enfermedad de Parkinson idiopática contra aquellos con parkinsonismo por otras causas.

El presente estudio tiene algunas limitaciones que pueden afectar nuestros resultados: el principal consiste en el tamaño de la muestra en el grupo de parkinsonismo por otras causas. Encontramos una tendencia que nos indica que los pacientes con parkinsonismo por otras causas podrían tener mayores latencias del reflejo de larga latencia y mayores duraciones del periodo silente de nervio mixto y del periodo silente cutáneo que los pacientes con enfermedad de

Parkinson idiopática. Al ampliar nuestro tamaño de muestra, podremos confirmar o descartar estos hallazgos. Otra limitación fue el no haber rectificado las pruebas de periodo silente mixto y de periodo silente cutáneo, lo que hubiera facilitado identificar el inicio y el fin de los periodos silentes.

### **Conclusiones:**

En pacientes con parkinsonismo:

1. a) La latencia del reflejo de larga latencia, b) la duración del periodo silente de nervio mixto y c) la duración del periodo silente cutáneo son mayores que en los controles.
2. Existe una buena correlación entre la duración del periodo silente mixto y la duración del periodo silente cutáneo lo que sugiere mecanismos centrales similares.
3. La duración del periodo silente de nervio mixto y del periodo silente cutáneo está determinada por modulación supra espinal que ejerce su efecto sobre la excitabilidad espinal probablemente por inhibición presináptica.

## Referencias bibliográficas

1. Ostrem JL, Galifianakis NB. Overview of common movement disorders. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010; 16(1):13-48
2. Valls Solé J, Valldeoriola F. Neurophysiological correlate of clinical signs in Parkinson disease. 2002; 113(6): 792-805
3. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2000;57:369–372.
4. Viallet F. Diagnostic criteria for idiopathic Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2000;156(Suppl 2):30–35.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of the clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181–184.
6. Marsden CD, Merton PA, Morton HB. Servo action in the human thumb. *Journal of Physiology* 1976; 257:1-47
7. Hammond PH. The influence of prior instruction to the subject on an apparently involuntary neuromuscular response. *Journal of Physiology* 1956; 132: 17P-18P
8. Hammond PH. Involuntary activity in biceps following the sudden application of velocity to the abducted forearm. *J Physiol* 1955; 127:23-5P.
9. Matthews PBC. The human stretch reflex and the motor cortex. *Trends Neurosci* 1991; 14:87–91
10. Ghez C, Shinoda Y. Spinal mechanisms of functional stretch reflex. *Exp Brain Res* 1978; 32:55–68
11. Miller AD, Brooks VB. Late muscular responses to arm perturbations persist during supraspinal dysfunctions in monkeys. *Exp Brain Res* 1981; 41:146–158.
12. Tracey DJ, Walmsley B, Brinkman J. Long-loop reflexes can be obtained in spinal monkeys. *Neurosci Lett* 1980; 18:59–65.
13. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neural science*. McGraw-Hill, New York 2000.
14. Matthews PBC. Evidence from the use of vibration that the human long-latency stretch reflex depends upon spindle secondary afferents. *J Physiol Lond* 1984; 348:383–415.
15. Matthews PBC, Pickup CM. Contrasting responses of the long flexor of the big toe to stretch and to vibration. *J Physiol Lond* 1985; 369:14.
16. Grey MJ, Ladouceur M, Andersen JB, Nielsen JB, Sinkjaer T. Group II muscle afferents probably contribute to the medium latency soleus stretch reflex during walking in humans. *J Physiol Lond* 2001; 534:925–933.
17. Meskers CGM, Schouten AC, Rich MML, de Groot JH, Schuurmans J, Arendzen JH. Tizanidine does not affect the linear relation of stretch duration to the long latency M2 response of m. flexor carpi radialis. *Exp Brain Res* 2010; 201:681–688.
18. Matthews PBC. Long-latency stretch reflexes of 2 intrinsic muscles of the human hand analyzed by cooling the arm. *J Physiol Lond* 1989; 419:519–538.
19. Hagbarth KE, Hagglund JV, Wallin EU, Young RR (1981) Grouped spindle and electro-myographic responses to abrupt wrist extension movements in man. *J Physiol Lond* 312:81–96.
20. Schuurmans J, de Vlught E, Schouten AC, Meskers CGM, de Groot JH, van der Helm FCT (2009) The monosynaptic Ia afferent pathway can largely explain the stretch duration effect of the long latency M2 response. *Exp Brain Res* 193:491–500.

21. Crago PE, Houk JC, Hasan Z. Regulatory actions of human stretch reflex. *J Neurophysiol* 1976; 39:925–935.
22. Gielen CC, Ramaekers L, van Zuylem EJ. Long-latency stretch reflexes as coordinated functional responses in man. *J Physiol* 1988; 407:275–292.
23. Kurtzer IL, Pruszynski JA, Scott SH. Long-latency reflexes of the human arm reflect an internal model of limb dynamics. *CurrBiol* 2008; 18:449–453.
24. Phillips CG (1969) Ferrier lecture, motor apparatus of baboons hand. *Proc R SocLond Ser B Biol Sci* 1968; 173:141.
25. Daube JR, Rubin DI. *Clinical Neurophysiology*. Oxford University Press 2009 3<sup>o</sup> edition.
26. Upton AR, McComas AJ, Sica RE. Potentiation of late responses evoked in muscle during effort. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1971; 34: 699-711.
27. Fuhr P, Zeffiro T, Hallett M. Cutaneous reflexes in Parkinson's disease. *Muscle and Nerve* 1992; 15: 733-9.
28. Chen R, Ashby P, Lang AE. Stimulus sensitive myoclonus in akinetic-rigid syndromes. *Brain* 115: 1875-88
29. Rothwell JC, Obeso JA, Traub MM, Marsden CD. The behaviour of the long latency stretch reflex in patients with Parkinson's disease
30. Tatton WG, Lee RG. Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients. *Brain Res* 1975; 100: 671–676.
31. Berardelli A, Sabra AF, Hallett M. Physiological mechanisms of rigidity in Parkinson's disease. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1983; 46:45-53.
32. Mazzoni P, Shabbott B, Cortés JC. Motor Control Abnormalities in Parkinson's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(6).
33. Ford B, FahnS, Pullman SL. Peripherally induced EMG silent periods. Normal physiology and disorders of motor control. *AdvNeurol* 1995;67: 321-8.
34. Leis AA. Conduction abnormalities detected by silent period testing. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1994;93: 444-9.
35. Shahani BT, Young RR. Studies of the normal human silent period. In Desmedt JE, editor. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Basel: Karger; 1973. p 589–602.
36. Floeter MK. Cutaneous Silent Periods. *Muscle and Nerve* 2003; 28: 391-401
37. Uncini A, Kujirai T, Gluck B, Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1991; 81:344-52.
38. Inghilleri M, Cruccu G, Argenta M, Polidori L, Manfredi M. Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1997; 105:109 –115.
39. Leis AA, Stokic DS, Fuhr P, Kofler M, Kronenberg MF, Wissel J, Glocker FX, Seifert C, Stetkarova I. Nociceptive fingertip stimulation inhibits synergistic motoneuron pools in the human upper limb. *Neurology* 2000; 55:1305–1309.
40. Serrao M, Parisi L, Pierelli F, Rossi P. Cutaneous afferents mediating the cutaneous silent period in the upper limbs: evidences for a role of low-threshold sensory fibres. *ClinNeurophysiol* 2001; 112:2007–2014.
41. Kranz H, Adorjani C, Baumgartner G. The effect of nociceptive cutaneous stimuli in human motoneurons. *Brain* 1973; 96:571–590.
42. Leis AA, Ross MA, Emori T, Matsue Y, Saito T. The silent period produced by electrical stimulation of mixed peripheral nerves. *Muscle Nerve* 1991; 14:1202–1208.
43. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M, Priori A, Rothwell JC. Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed

- human subject. Antidromic versus orthodromic input. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1995; 97:63– 68.
44. Leis AA, Kofler M, Ross MA. The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle Nerve* 1992; 15:1345–1348
  45. Inghilleri M, Conte A, Frasca V, Berardelli A, Manfredi M, Cruccu G. Is the cutaneous silent period an opiate-sensitive nociceptive reflex? *Muscle Nerve* 2002; 25:695– 699.
  46. Shefner JM, Logigian EL. Relationship between stimulus strength and the cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1993; 16:278 –282.
  47. Valeriani M, Restuccia D, Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Le Pera D, Saturno E, Tonali P. Inhibition of the human primary motor area by painful heat stimulation of the skin. *ClinNeurophysiol* 1999; 110:1475–1480.
  48. Leis AA. Silent period studies and long latency reflexes. In: Levin K, Luders HO, editors. *Comprehensive clinical neurophysiology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p 295–306
  49. Corsi FM, Fausti S, Serrao M, Casal C, Parisi L, Piazza G. Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *FunctNeurol* 2002; 17:31-34.
  50. Luciano CA, Russell JW, Banerjee TK, Quirk JM, Scott LJ, Dambrosia JM, Barton NW, Schiffmann R. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2002; 26:622– 629.
  51. Ohnishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. *Arch Neurol* 1974; 31:120 –127.
  52. Aurora SK, Ahmad BK, Aurora TK. Silent period abnormalities in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1998; 21:1213– 1215.
  53. Kofler M, Frohlich K, Saltuari L. Preserved cutaneous silent periods in severe entrapment neuropathies. *Muscle Nerve* 2003; 28:711–4.
  54. Resende LA, Alves RP, Castro HA, Kimaid PA, Fortinguerra CR, Schelp AO. Silent period in carpal tunnel syndrome. *ElectromyogrClinNeurophysiol* 2000; 40:31–6.
  55. Svilpauskaite J, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Cutaneous silent period in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2006a; 33:487–93.
  56. Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. Cutaneous silent period in syringomyelia. *Muscle Nerve* 1997;20: 884–886.
  57. Kaneko K, Kawai S, Taguchi T, Fuchigami Y, Yonemura H, Fujimoto H. Cortical motor neuron excitability during cutaneous silent period. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1998; 109:364 –368.
  58. Stetkarova I, Kofler M, Leis AA. Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia. *ClinNeurophysiol* 2001;112: 78–85.
  59. Yaman M, Uluduz D, Yuksel S, Pay G, Kiziltan ME. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. *Neurosci Lett* 2007; 419:258–62.
  60. Kim BJ, Kim NH, Kim SG, Roh H, Park HR, Park MH, Park KW, Cho SC, So YT. Utility of the cutaneous silent period in patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 2010 Jun 15; 293(1-2):1-5
  61. Baek S-H, Seok HY, Koo YS, Kim B-J (2016) Lengthened Cutaneous Silent Period in Fibromyalgia Suggesting Central Sensitization as a Pathogenesis. *PLoS ONE* 11(2): e0149248
  62. Schepelmann K, Dannhausen M, Kotter I, Schabet M, Dichgans J. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in patients with



- fibromyalgia, tension-type headache, and normal controls. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1998; 107:196–199.
63. Serrao M, Parisi L, Valente G, Martini A, Fattapposta F. L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's diseases. *Acta NeurolScand* 2002; 105:196-201
  64. Pullman SL, Ford B, Elibol B, Uncini A, Su PC, Fahn S. Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology* 1996; 46: 503-8.
  65. Nakashima K, Takahashi K. Silent periods in the abductor pollicis brevis muscle in patients with Parkinson's disease. *ElectromyogrClinNeurophysiol* 1992; 32:215-9.
  66. Poncelet AN. Blink reflexes and the silent period in tetanus. *Muscle Nerve* 2000; 23:1435–1438.
  67. Cruccu G, Pauletti G, Agostino R, Berardelli A, Manfredi M. Masseter inhibitory reflex in movement disorders. Huntington's chorea, Parkinson's disease, dystonia, and unilateral masticatory spasm. *ElectroencephalogrClin Neurophysiol*1991; 81:24–30.
  68. Kofler M, Fuhr P, Leis AA, Glocker FX, Kronenberg MF, Wissel J, Stetkarova I. Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *ClinNeurophysiol* 2001; 112:1053–1063.
  69. Logigian EL, Plotkin GM, Shefner JM. The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve* 1999; 22:467– 472.
  70. Walk D, Fisher MA. Effects of cutaneous stimulation on ipsilateral and contralateral motoneuron excitability: an analysis using H reflexes and F waves. *ElectromyogrClinNeurophysiol* 1993; 33:259–264.
  71. deNoordhout AM, Rothwell JC, Day BL, Dressler D, Nakashima K, Thompson PD, Marsden CD. Effect of digital nerve stimuli on responses to electrical or magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol (Lond)* 1992; 447:535–548.
  72. Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol (Lond)* 2000; 523:503–513.
  73. Alstermark B, Lundberg A, Sasaki S. Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. Inhibitory pathways to forelimb motoneurons via C3–C4 propriospinal neurones. *Exp Brain Res* 1984; 56:279–292.
  74. Burke D, Gracies JM, Mazavet D, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E. Convergence of descending and various peripheral inputs onto common propriospinal-like inputs in man. *J Physiol (Lond)* 1992; 449:655– 671.
  75. Jankowska E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *ProgrNeurobiol* 1992; 38:335–378.
  76. McLellan DL. The electromyographic silent period produced by supramaximal electrical stimulation in normal man. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1973; 36:334–341.
  77. Caccia MR, McComas AJ, Upton ARM, Blogg T. Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1973; 36:960–977.
  78. McNulty PA, Macefield VG. Modulation of ongoing EMG by different classes of low-threshold mechanoreceptors in the human hand. *J Physiol (Lond)* 2001;537: 1021–1032.

79. McNulty PA, Turker KS, Macefield VG. Evidence for strong synaptic coupling between single tactile afferents and motoneurons supplying the human hand. *J Physiol (Lond)* 1999; 518:883– 893.
80. Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis MS, Mutani R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 1991;41:1449-56.
81. Merton PA. The silent period in a muscle of the human hand. *J Physiol* 1951; 114: 183-198.
82. McLellan DL. Levodopa in parkinsonism: reduction of the electromyographic silent period and its relationship with tremor. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1972; 35:373-8.
83. Alexander, G., Crutcher, M. D. & DeLong, M. R. *Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions.* *Prog. Brain Res* 1990; 85:119–146.
84. Alexander, G. D., DeLong, M. R. & Strick, P. L. *Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex.* *Annu. Rev. Neurosci.* 1986; 9: 357–381.
85. Bergman, H., Wichmann, T. & DeLong, M. R. *Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus.* *Science* 1990; 249:1436–1438.
86. Laitinen, L. V., Bergenheim, A. T. &Hariz, M. I. *Leksell'sposteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease.* *J. Neurosurg.* 1992; 76:53–61.
87. Nambu, A. *et al.* *Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey.* *J. Neurophysiol* 2000;84: 289–300.
88. Frank, M. J., Samanta, J., Moustafa, A. A. & Sherman, S. J. *Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism.* *Science* 2007; 318:1309–1312.
89. Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M. &Deisseroth, K. *Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry.* *Science* 2009; 324 354–359.
90. Li, Q. *et al.* *Therapeutic deep brain stimulation in parkinsonian rats directly influences motor cortex.* *Neuron* 2012;76: 1030–1041.
91. Kuhn, A. A. *et al.* *High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance.* *J. Neurosci.* 2008; 28: 6165–6173.
92. Kuhn, A. A., Kupsch, A., Schneider, G. H. & Brown, P. *Reduction in subthalamic 8–35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease.* *Eur. J. Neurosci.* 2006; 23: 1956–1960.
93. Chen, C. C. *et al.* *Oscillatory pallidal local field potential activity correlates with involuntary EMG in dystonia.* *Neurology* 2006; 66:418–420.
94. Valls Solé J. Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. *Clinical Neurophysiology* 2000; 30(6): 352-67
95. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.*2016 Jan 13.
96. Stetkarova I, Kofler M, Majerova V. Cutaneous silent periods in Multiple system atrophy. *Biomed Pap Med* 2013; 157: 1-6
97. Mortimer JA, Webster DD. Relationships between quantitative measures of rigidity and tremor and the electromyographic responses to load perturbations

- in unselected normal subjects and Parkinson patients. In: Desmedt JE, ed. *Cerebral Motor Control in Man: Long Loop Mechanisms*. Prog ClinNeurophysiol. Vol. 4. Basel: Karger, 1978:342-60.
98. Chan CWY, Kearney RE, Melvill Jones G. Tibialis anterior response to sudden ankle displacements in normal and Parkinsonian subjects. *Brain Res* 1979;173: 303-14.
  99. Kurtzer IL. Long-latency reflexes account for limb biomechanics through several supraspinal pathways. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2014;8:99. doi:10.3389/fnint.2014.00099.
  100. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculo-pontine tegmental nucleus in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:5976–5980.
  101. Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 1996; 119: 71-77.
  102. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP, Cammarota A, McShane L, Hallett M. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44:735-41.
  103. Sandyk R. The electromyographic silent period in Huntington's chorea ± a comparison between childhood and adult values. *S Afr Med J* 1982; 61:316-7.
  104. Osio M, Zampini L, Muscia F, Valsecchi L, Comi C, Cargnel A, et al. Cutaneous silent period in human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy. *J PeripherNerv Syst*. 2004; 9(4):224–31. 2004/12/03.

Anexos

GRÁFICO 1. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE REFLEJO DE LARGA LATENCIA IZQUIERDO

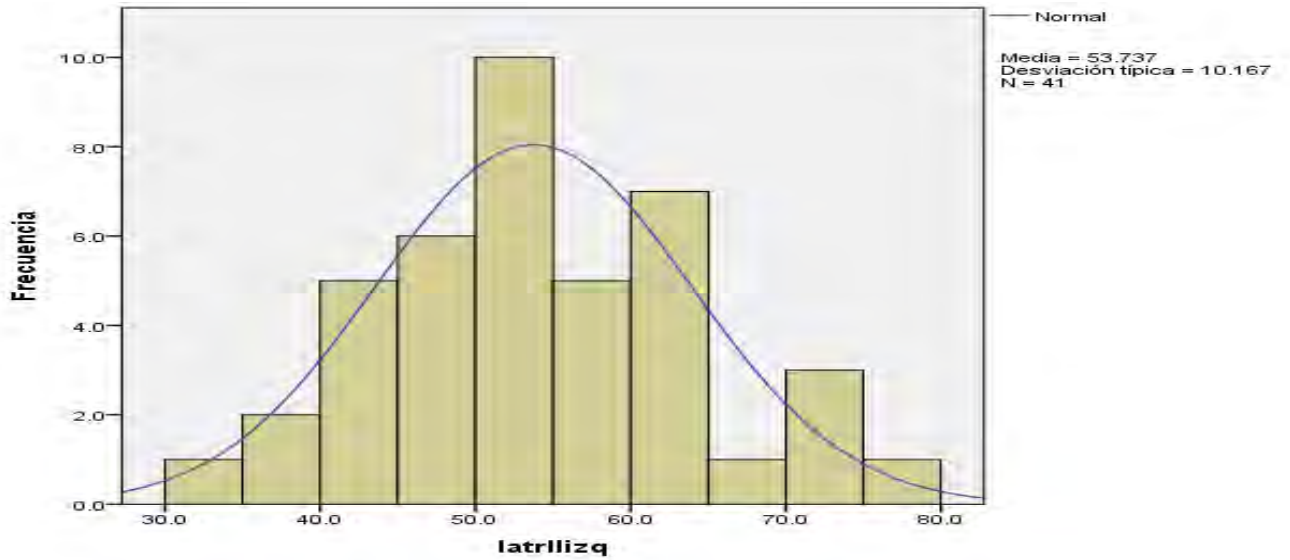


GRÁFICO 2. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE REFLEJO DE LARGA LATENCIA IZQUIERDO

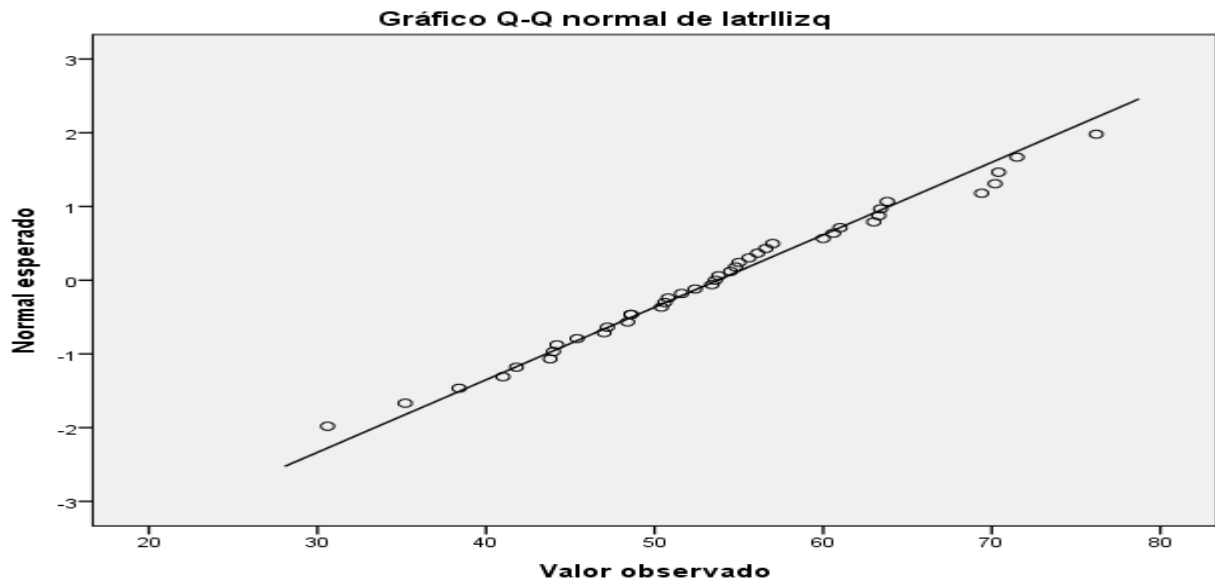


GRÁFICO 3. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE REFLEJO DE LARGA LATENCIA DERECHO



GRÁFICO 4. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE REFLEJO DE LARGA LATENCIA DERECHO

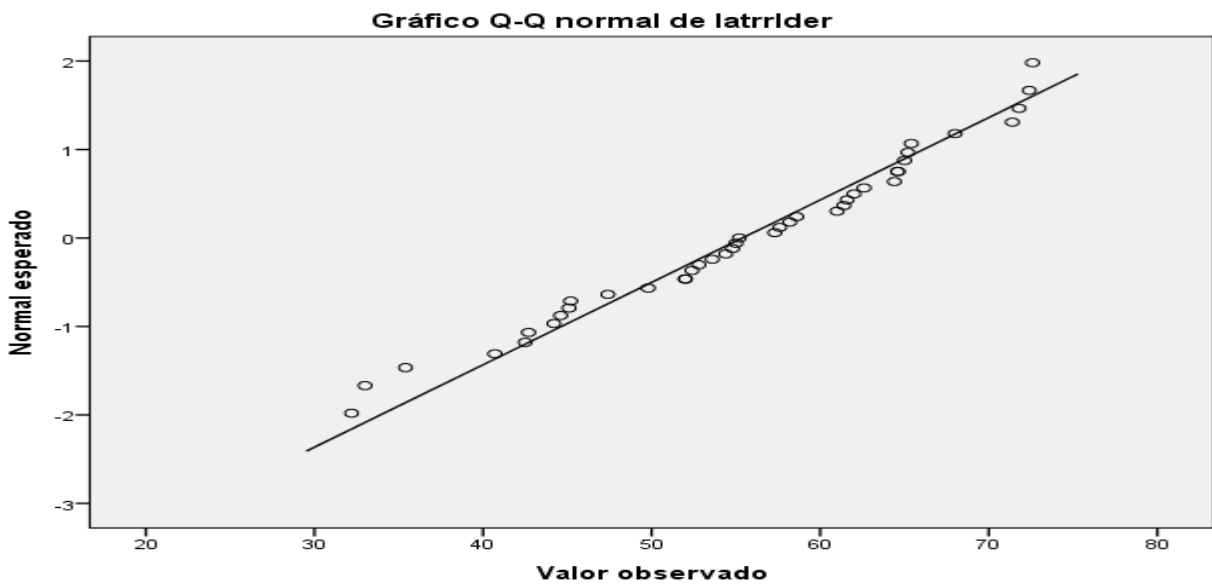


GRÁFICO 5. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO IZQUIERDO

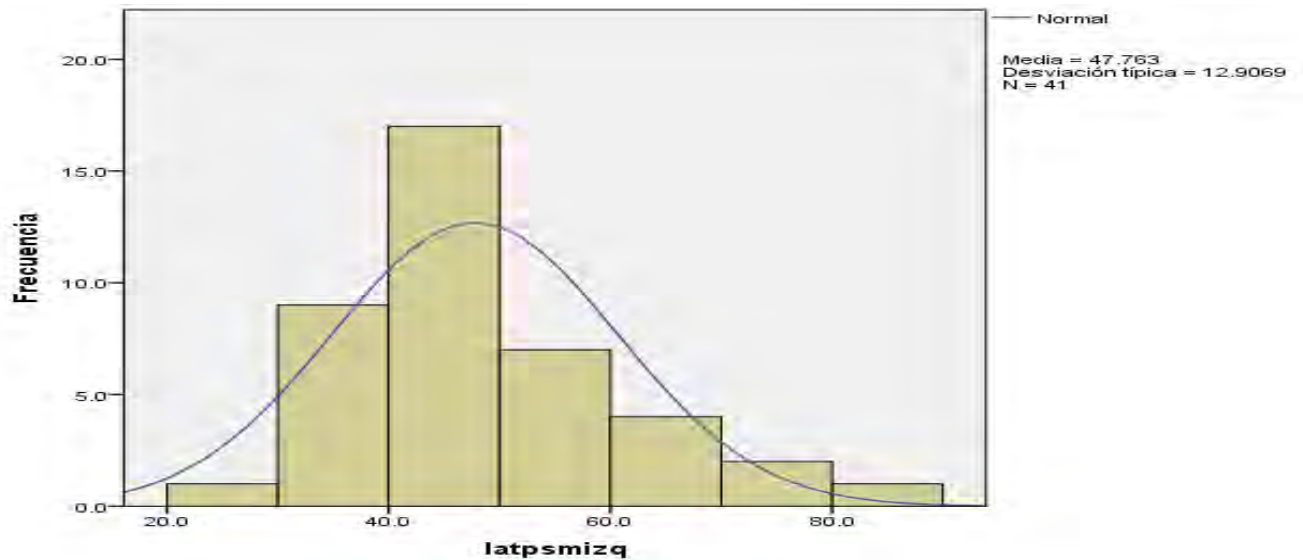


GRÁFICO 6. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO IZQUIERDO

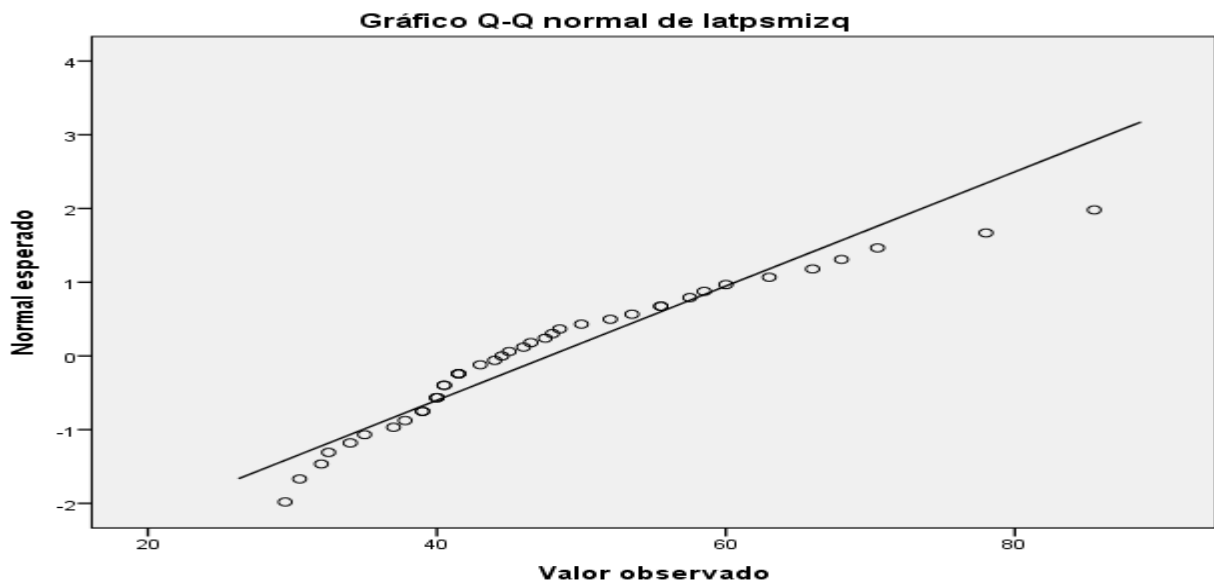


GRÁFICO 7. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO DERECHO

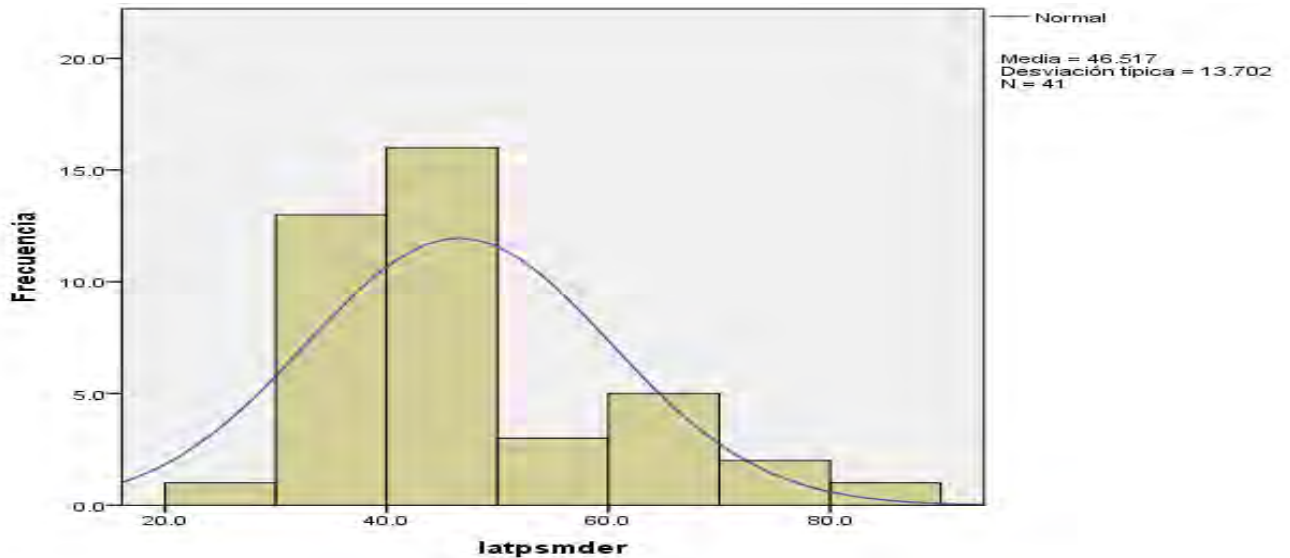


GRÁFICO 8. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO DERECHO

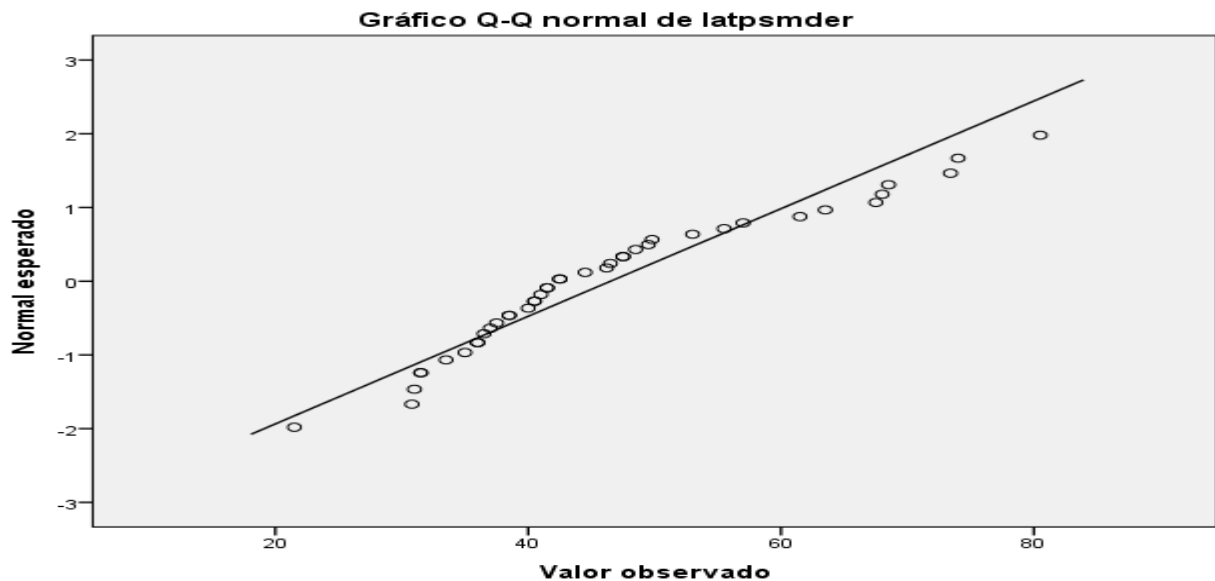


GRÁFICO 9. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE DURACIÓN DE PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO IZQUIERDO

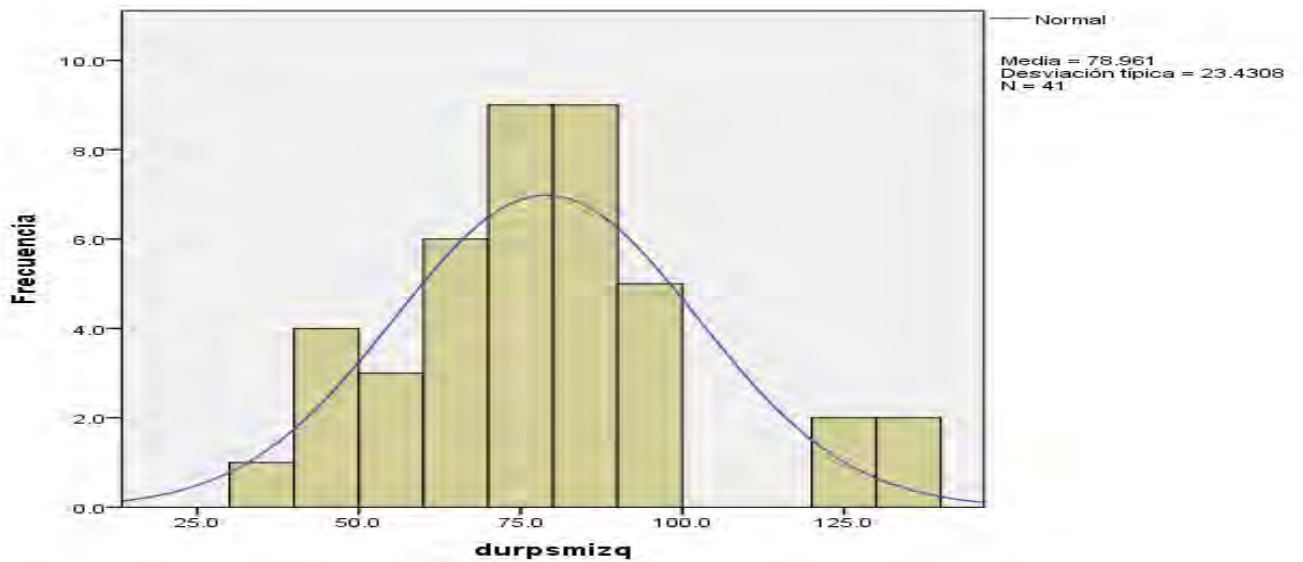


GRÁFICO 10. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE DURACIÓN DE PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO IZQUIERDO

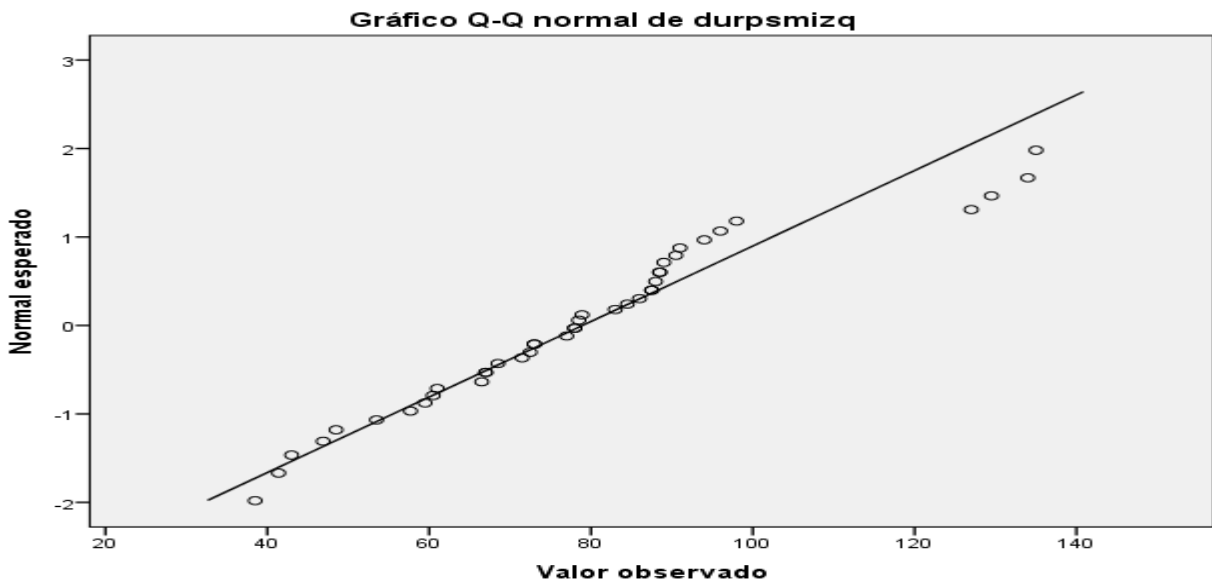




GRÁFICO 11. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE DURACIÓN DE PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO DERECHO

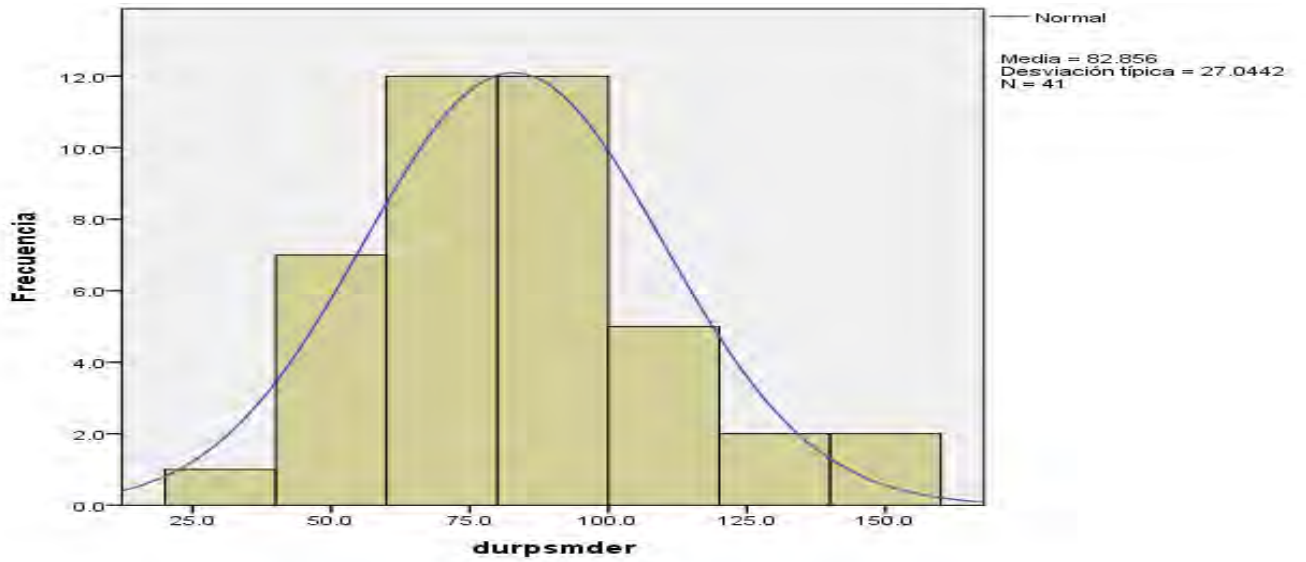


GRÁFICO 12. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE DURACIÓN DE PERIODO SILENTE DE NERVIO MIXTO DERECHO

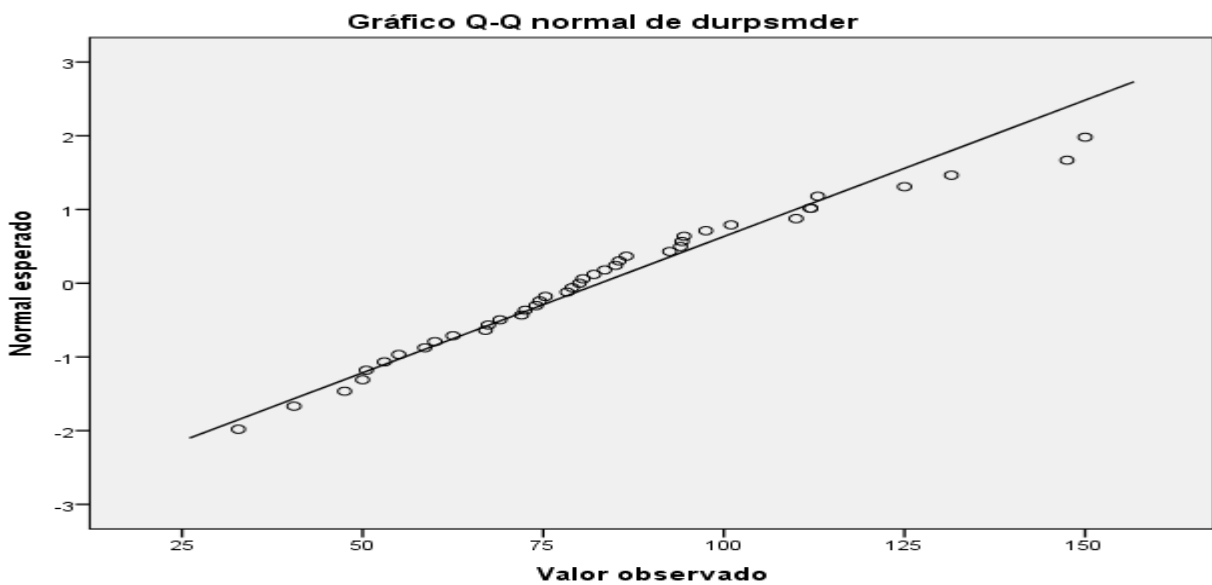


GRÁFICO 13. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE CUTÁNEO IZQUIERDO

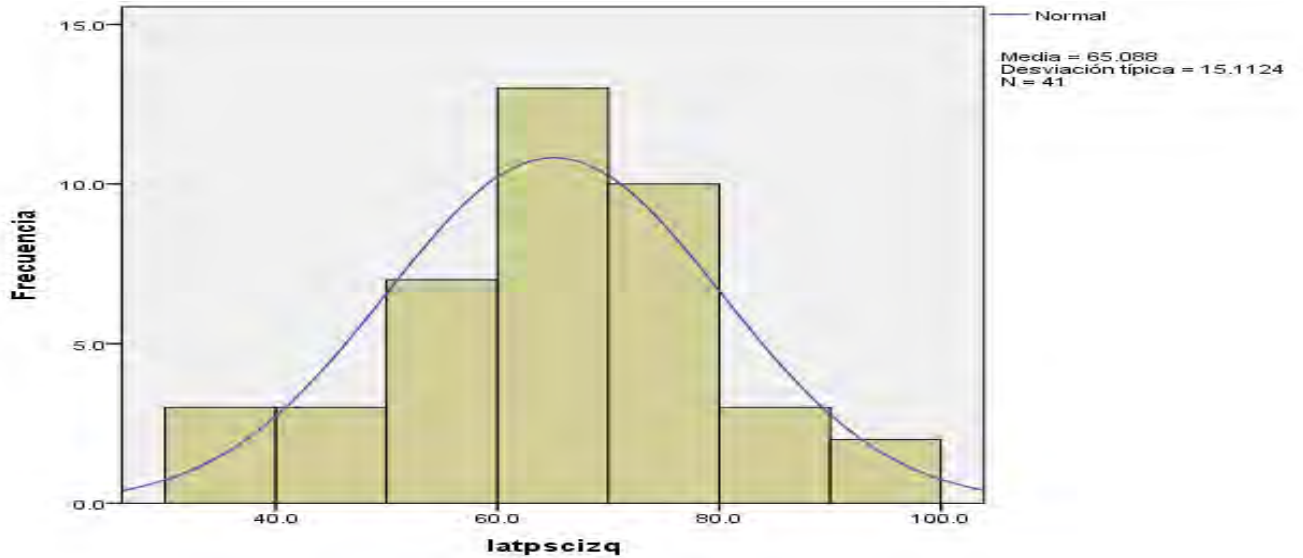


GRÁFICO 14. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE CUTÁNEO IZQUIERDO

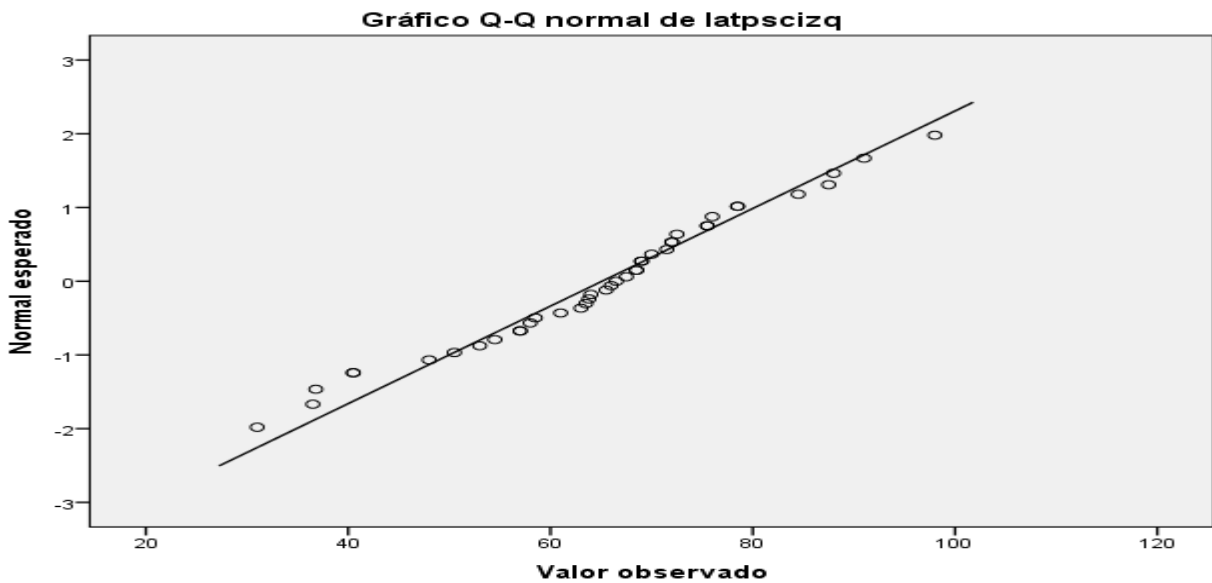


GRÁFICO 15. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE CUTÁNEO DERECHO

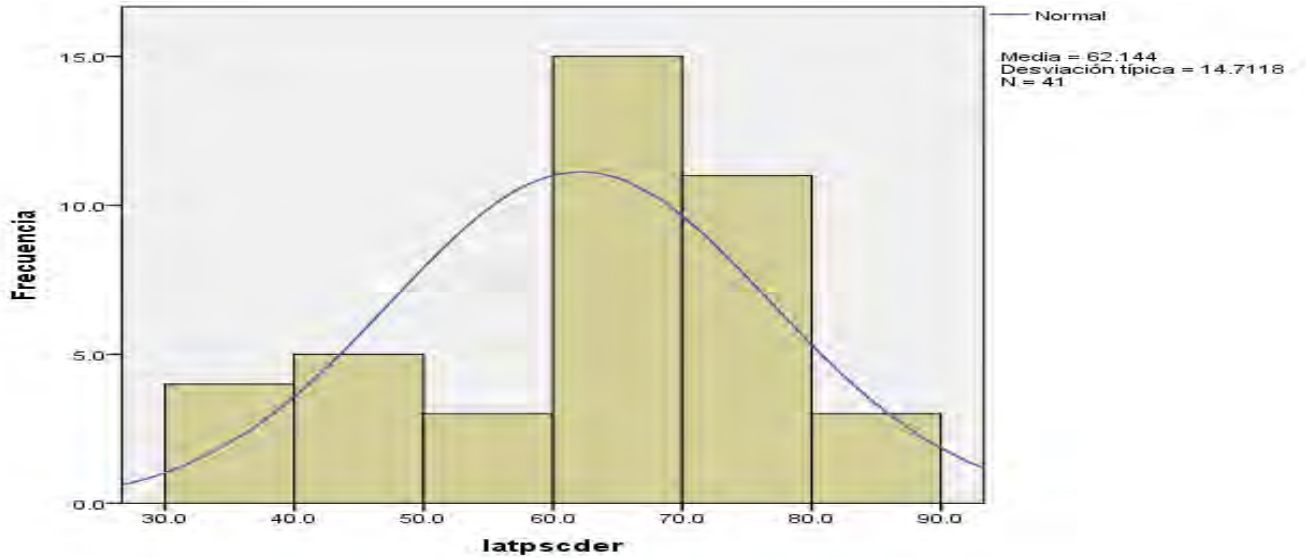


GRÁFICO 16. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE CUTÁNEO DERECHO

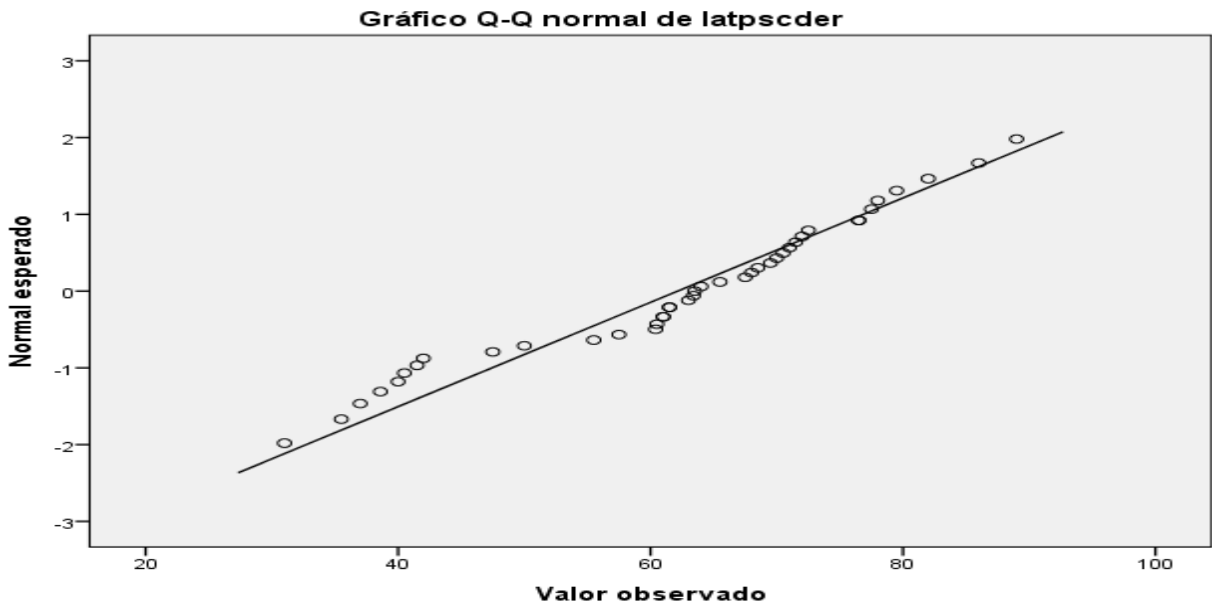


GRÁFICO 17. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE DURACIÓN DE PERIODO SILENTE CUTÁNEO IZQUIERDO

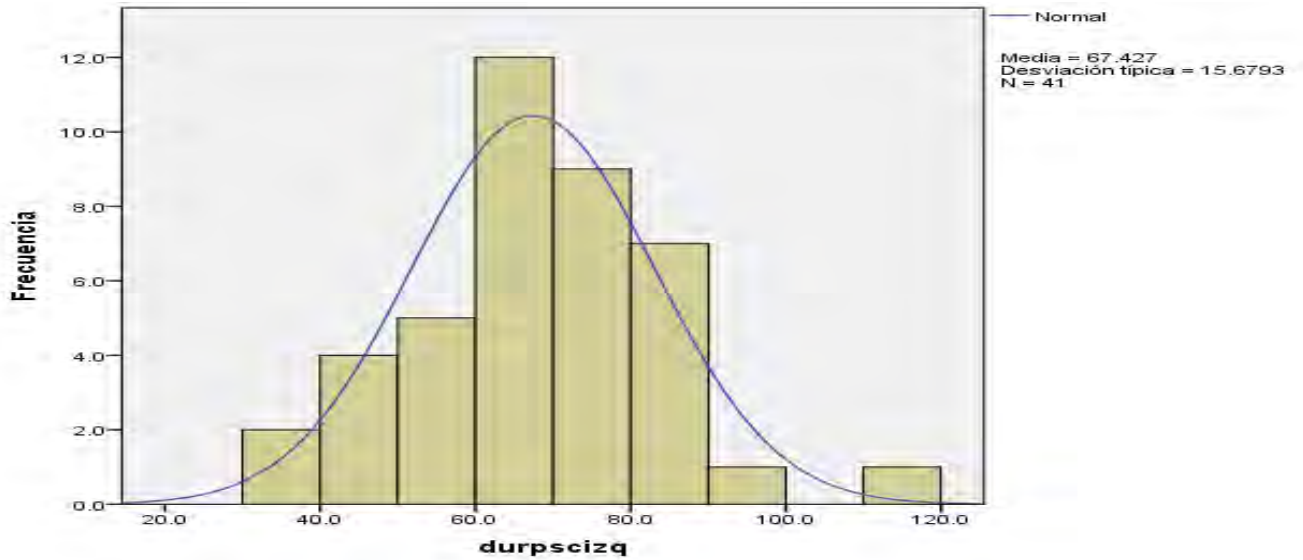


GRÁFICO 18. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LATENCIA DE PERIODO SILENTE CUTÁNEO DERECHO

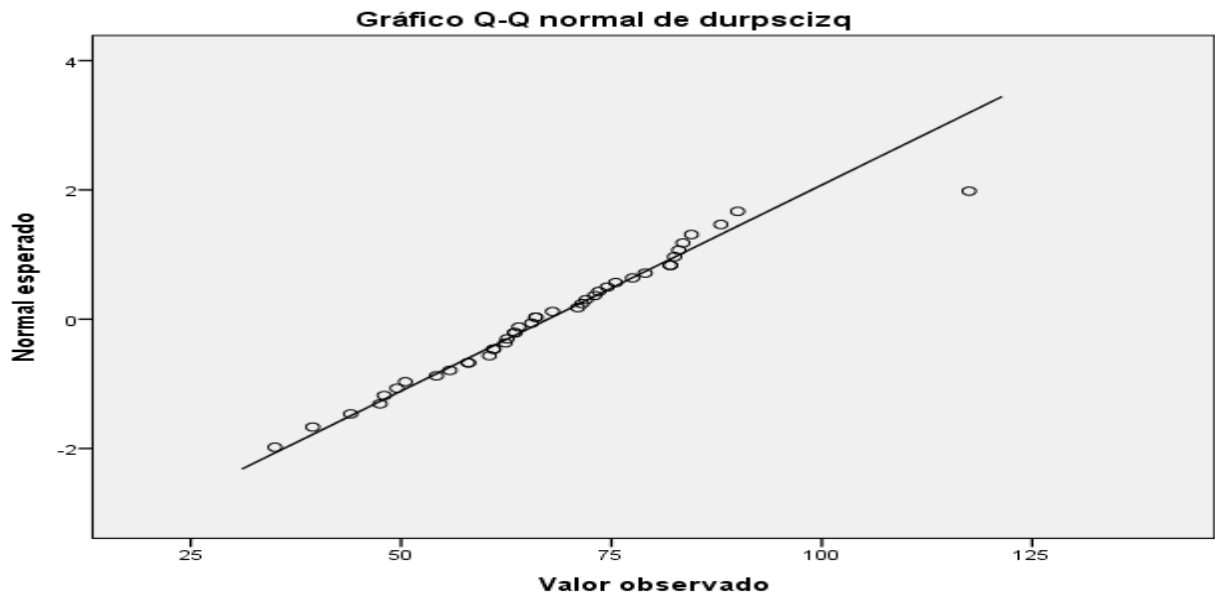


GRÁFICO 19. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE DURACIÓN DE PERIODO SILENTE CUTÁNEO DERECHO

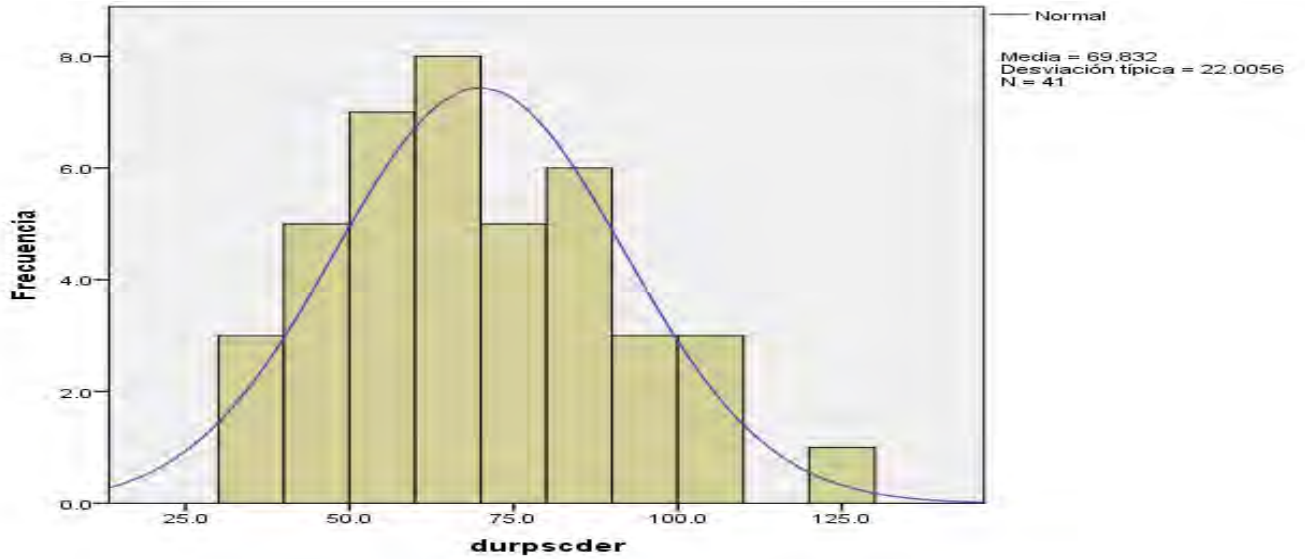


GRÁFICO 20. GRÁFICO CUANTIL-CUANTIL DE DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE DURACIÓN DE PERIODO SILENTE CUTÁNEO DERECHO

