

**Terapéutica para el bloqueo de la
marcha en pacientes con Parkinson**

**Therapeutics for gait blocking in
patients with Parkinson's**

Noelia Lisseth Tinoco-Aguilar¹
Universidad Técnica de Ambato - Ecuador
ntinoco4648@uta.edu.ec

Roberto Iván Acosta-Gavilánez²
Sociedad Ecuatoriana de Medicina Familiar - Ecuador
robertoacosta7007@gmail.com

doi.org/10.33386/593dp.2024.3.2372

V9-N3 (may-jun) 2024, pp 536-550 | Recibido: 15 de febrero del 2024 - Aceptado: 17 de marzo del 2024 (2 ronda rev.)

1 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3098-3952>

2 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8162-7600>

Descargar para Mendeley y Zotero

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico crónico y progresivo que afecta principalmente el sistema motor, incluida la marcha. La alteración de la marcha es uno de los síntomas más incapacitantes y debilitantes para los pacientes con Parkinson. Como objetivo se pretende definir las intervenciones de la enfermedad de Parkinson abordando los enfoques tradicionales y no tradicionales para mejorar la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson y proporcionar recomendaciones para la práctica clínica. Se realizó una revisión narrativa de la literatura y una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA). Estas revisiones resumieron las intervenciones de la enfermedad de Parkinson abordando los enfoques tradicionales y no tradicionales para mejorar la marcha en pacientes con EP en los últimos 10 años, todas las búsquedas se realizaron en PubMed y Scopus y la selección del estudio fue realizada de forma independiente. Como resultados principales se obtiene que el bloqueo de la marcha es un síntoma debilitante y común en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), que limita significativamente su movilidad y calidad de vida. Se establecen enfoques farmacológicos, como la levodopa, y la yuxtaposición de la deferiprona que pueden mejorar temporalmente la marcha en algunos pacientes y se evidencian terapias físicas, como la fisioterapia y la estimulación cerebral profunda. Se concluye que se puede utilizar terapias neuroquirúrgicas, farmacológicas o no farmacológicas se basa en una evaluación exhaustiva de la historia clínica del paciente, la gravedad de los síntomas y los riesgos y beneficios potenciales de la intervención.

Palabras claves: enfermedad de parkinson, bloqueo de la marcha, enfoque terapéutico tradicional, enfoque terapéutico no tradicional.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a chronic, progressive neurological disorder that primarily affects the motor system, including walking. Gait disturbance is one of the most disabling and debilitating symptoms for Parkinson's patients. The objective is to define Parkinson's disease interventions addressing traditional and non-traditional approaches to improve gait in patients with Parkinson's disease and provide recommendations for clinical practice. A narrative review of the literature and a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) were carried out. These reviews summarized Parkinson's disease interventions addressing traditional and non-traditional approaches to improving gait in patients with PD over the past 10 years, all searches were conducted in PubMed and Scopus and study selection was performed independently. . The main results show that gait blockage is a debilitating and common symptom in patients with Parkinson's disease (PD), which significantly limits their mobility and quality of life. Pharmacological approaches are established, such as levodopa, and the juxtaposition of deferiprone that can temporarily improve gait in some patients, and physical therapies, such as physical therapy and deep brain stimulation, are evidenced. It is concluded that neurosurgical, pharmacological or non-pharmacological therapies can be used based on a thorough evaluation of the patient's clinical history, the severity of symptoms and the potential risks and benefits of the intervention.

Keywords: parkinson's disease, gait blocking, traditional therapeutic approach, non-traditional therapeutic approach.

Introducción

La enfermedad de Parkinson se identifica como un síndrome clínico con diversas causas y manifestaciones médicas, es una condición neurodegenerativa de desarrollo rápido, cuya prevalencia global se asemeja a características comúnmente observadas en una pandemia, aunque no tiene origen infeccioso. Aproximadamente del 3% al 5% de los casos de Parkinson fueron de causas genéticas relacionadas con genes conocidos de la enfermedad (Parkinson monogénica). Por otro lado, un conjunto de 90 variantes de riesgo genético explica colectivamente entre el 16% y el 36% del riesgo hereditario de la enfermedad de Parkinson no monogénica (Vijiaratnam et al., 2021). Los factores como antecedentes familiares de Parkinson, temblores, estreñimiento y la práctica del tabaquismo incrementan al menos el doble el riesgo de desarrollar la enfermedad. El diagnóstico se fundamenta en evaluaciones clínicas, reservando pruebas adicionales para aquellos con presentaciones atípicas. Los criterios actuales definen la enfermedad de Parkinson por la presencia de bradicinesia acompañada de temblores en reposo, rigidez o ambos. A pesar de esta definición, la presentación clínica es variada e incluye numerosos síntomas no motores. El pronóstico y el asesoramiento se basan en el conocimiento de los subtipos de la enfermedad, siendo precedida la manifestación clínica por un período prodrómico potencialmente extenso (Hariz & Blomstedt, 2022a)

Los síntomas se originan debido a la gradual pérdida de neuronas que producen dopamina en una parte del cerebro llamada sustancia negra pars compacta. Estos síntomas tienden a manifestarse de manera gradual a lo largo de varios años, lo que hace que el diagnóstico sea un desafío. La Enfermedad de Parkinson suele ser identificada como un trastorno del sistema motor con cuatro síntomas principales: lentitud de movimiento (bradicinesia), rigidez en las extremidades y el tronco, problemas de equilibrio y coordinación (inestabilidad postural) y temblores en manos, brazos, piernas y cara (Horsager, Andersen, Knudsen, Skjærbæk,

Fedorova, Okkels, Schaeffer, Bonkat, & Otto, 2020).

Aunque los síntomas no motores no son tan evidentes como los motores, muchas personas con EP también experimentan problemas como estreñimiento, trastornos urinarios, depresión, psicosis, apatía y trastornos del sueño como parte de su enfermedad. Suele afectar a personas mayores de 60 años, en su mayoría de manera esporádica, y puede estar relacionada con diversas causas, como neuroinflamación, estrés oxidativo, disfunción del sistema inmunológico, problemas mitocondriales, mutaciones genéticas, agregación de proteínas y factores ambientales (Yan et al., 2022).

Se calcula que aproximadamente un millón de individuos en los Estados Unidos padecen la enfermedad de Parkinson, y cada año se diagnostican alrededor de 60,000 nuevos casos en todo el país. Se estima que la prevalencia global de la Enfermedad de Parkinson es de hasta 10 millones de personas en todo el mundo. En el Ecuador se estima una prevalencia de 243 casos por 100.000 habitantes, esto se encuentra a las estadísticas mundiales, con mayor predominio en los hombres, en un rango de edad mayor a 61 años (Vijiaratnam et al., 2021). Cabe destacar que, en personas más jóvenes, el Parkinson a menudo se asocia con genotipos específicos, sin embargo, hasta la fecha sigue siendo una enfermedad sin cura, por lo que, los tratamientos se enfocan en ralentizar o detener su progresión, los objetivos del tratamiento son diversos y deben adaptarse a cada individuo, subrayando la importancia de una atención personalizada. No existe razón para aplazar la aplicación de tratamientos sintomáticos en personas que experimentan discapacidad debido a la enfermedad de Parkinson, por ello, la levodopa es el fármaco más comúnmente empleado como terapia inicial (Degirmenci, Angelopoulou, Epameinondas, et al., 2023).

A medida que progresa la enfermedad, la discapacidad tiende a empeorar, manifestándose incluso en las etapas iniciales con señales como la deterioración temprana de la marcha y el equilibrio, así como una alta prevalencia de

signos no motores en el periodo prodrómico, contribuyendo a la discapacidad inicial.

La atención óptima debe iniciarse con el diagnóstico y requiere un enfoque de equipo multidisciplinario, que abarque un conjunto cada vez más amplio de intervenciones no farmacológicas. Hasta el momento, no hay ninguna terapia que pueda frenar o detener la progresión de la enfermedad de Parkinson. No obstante, gracias a nuevos conocimientos sobre las causas genéticas y los mecanismos de la muerte neuronal, se están investigando diversas estrategias prometedoras para evaluar su potencial como modificadores de la enfermedad. Por lo descrito, la presente investigación tiene como objetivo definir las intervenciones de la enfermedad de Parkinson abordando los enfoques tradicionales y no tradicionales para mejorar la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson y proporcionar recomendaciones para la práctica clínica.

Método

Se realizó una revisión narrativa de la literatura y una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA). Estas revisiones resumieron las intervenciones de la enfermedad de Parkinson abordando los enfoques tradicionales y no tradicionales para mejorar la marcha en pacientes con EP en los últimos 10 años. Todas las búsquedas se realizaron en PubMed y Scopus. La selección del estudio fue realizada de forma independiente. En primer lugar, buscamos el término MeSH “enfermedad de Parkinson”.

Se revisó la literatura en el idioma inglés y español de los últimos 10 años. Los artículos encontrados en esta búsqueda se seleccionaron según el título y el resumen y luego según el texto completo. En la revisión de la literatura narrativa, seleccionamos literatura relacionada con los síntomas motores. Para la revisión sistemática, se extrajeron los ECA de los resultados de la búsqueda, se revisó manualmente estos documentos y se seleccionó los artículos que daban respuesta a la investigación.

La estrategia de búsqueda se basó en las siguientes bases de datos a saber cómo Scopus, Web of science, IEEE, PubMed, Science Direct y Google Scholar. Los motores de búsqueda anteriores se exploraron utilizando una combinación de varias palabras clave como “Parkinson”, “Mejorar de la marcha”, “sensores portátiles”, “análisis de la marcha” y “indicaciones”. Este estudio incluye artículos de investigación, artículos completos de conferencias y algunas bibliografías de manuscritos clave que se examinaron manualmente para identificar estudios relevantes.

Criterios de inclusión y exclusión

El criterio de selección para esta revisión sistemática se basó en las pautas de los Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas. La búsqueda se centra principalmente en el mapeo de estudios existentes y previos. También se llevó a cabo un estudio de análisis de la marcha sobre la fisiopatología y epidemiología del bloqueo de la marcha. Se estudiaron los resúmenes y los hallazgos de calidad y se realizaron evaluaciones de calidad.

Para mantener la calidad, los artículos se revisaron minuciosamente y se revisaron y eliminaron todas las duplicaciones. Los resúmenes de los artículos seleccionados se verificaron y analizaron para extraer los hallazgos clave relevantes sobre la enfermedad de Parkinson y el bloqueo de la marcha. Se han adoptado los siguientes criterios de inclusión para la selección de artículos en el estudio.

El presente estudio incluye estudios farmacológicos, fisiológicos y fisiopatológicos del bloqueo de la marcha.

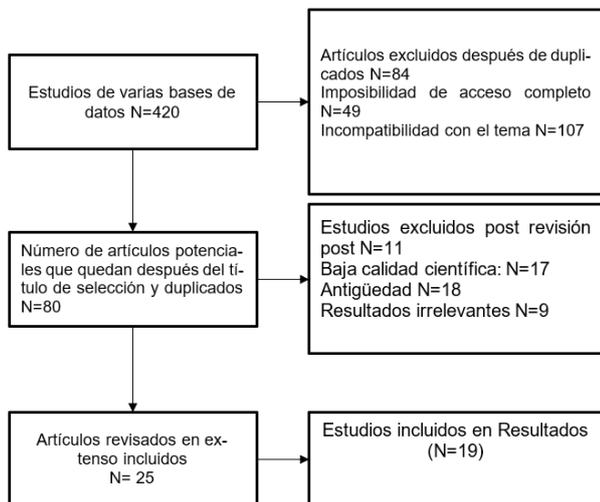
Los diseños de estudio deben ser pruebas diagnósticas.

El estudio se realiza en un laboratorio o en el hogar del participante (análisis de la marcha ambulatoria).

El estudio mencionó métricas de desempeño en una base de datos estándar.

Selección de estudios y abstracción de datos

La búsqueda bibliográfica reconoció inicialmente 420 artículos con títulos y resúmenes adecuados mediante el uso de combinaciones de palabras clave. Después de la duplicación, se examinaron 80 artículos. Se llevaron a cabo más inclusiones y exclusiones que excluyeron 240 artículos. Entre ellos, se excluyeron capítulos de libros, artículos de revisión e informes de congresos. Para estudios adicionales, se revisaron 55 artículos completos y se excluyeron los artículos con resultados inadecuados, no relevantes para el área de niebla y sensores portátiles, sin validación de resultados. Se incluyeron los últimos 25 artículos relevantes para el estudio previsto.



Resultados

El tratamiento de la enfermedad abarca tanto enfoques tradicionales como no tradicionales, integrando un programa inicial de rehabilitación para evaluar y tratar la EP de manera cuidadosa antes de explorar otras opciones terapéuticas, incluyendo la cirugía en casos resistentes a tratamientos anteriores. Los pasos del plan de tratamiento ofrecen estrategias y terapias integrales que han demostrado eficacia en estudios en humanos o animales con roedores. Se destaca la importancia de modificaciones en el estilo de vida que pueden aportar beneficios terapéuticos. La rehabilitación desempeña un papel crucial en el manejo del Parkinson (EP) destacando el ejercicio regular como característica esencial.

Existen defectos motores asociados con la EP como rigidez, desequilibrio y movimientos lentos, las cuales pueden abordarse mediante una rutina de ejercicio guiada por neurólogos especializados en trastornos del movimiento. La terapia de rehabilitación debe incluir estiramiento, movimiento, entrenamiento de fuerza y ejercicio aeróbico, es fundamental que las personas con Parkinson desarrollen y mantengan una rutina de ejercicio bajo la supervisión de profesionales bien capacitados en fisioterapia. La terapia de rehabilitación se recomienda en todas las etapas del trastorno para abordar de manera integral los desafíos motores asociados con la EP, por ello, se detalla los principales terapéuticos.

Farmacológico

Se utiliza como tratamiento farmacológico a la dopamina, ya que es una estructura química de 3,4-dihidroxifenetilamina. Como neurotransmisor, envía mensajes al sistema nervioso central (SNC). A partir del aminoácido tirosina, convertido por la enzima tirosina hidroxilasa en levodopa (DOPA), que luego se transforma en dopamina mediante la descarboxilasa DOPA. En tal sentido, dada la deficiencia de dopamina en la enfermedad de Parkinson (EP), el reemplazo de dopamina sigue siendo el objetivo terapéutico primario (Vijiaratnam et al., 2021)

La combinación de levodopa y carbidopa, es un inhibidor de la L-aminoácido descarboxilasa, el cual proporciona alivio sintomático máximo con efectos secundarios mínimos. Carbidopa previene la conversión de levodopa en dopamina en tejidos periféricos, facilitando su transporte al SNC. La barrera hematoencefálica permite el acceso de la levodopa al SNC, pero no a la dopamina ni a la carbidopa (Vijiaratnam et al., 2021)

Existen múltiples formulaciones para tabletas de carbidopa/levodopa y duodopa es un gel intrajunal de infusión continua. La infusión subcutánea también se evalúa. Los agonistas de la dopamina imitan la dopamina uniéndose a los receptores en el SNC, utilizándose como monoterapia en las etapas iniciales del

tratamiento de la EP (Vijiaratnam et al., 2021). La apomorfina, un agonista de la dopamina, fue el fármaco original para la EP, aunque ahora se combina frecuentemente con carbidopa/levodopa. Los agonistas de la dopamina presentan efectos secundarios, como trastornos del control de impulsos.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) inactivan la enzima que degrada la dopamina, siendo selegilina y rasagilina utilizados en combinación o como monoterapia. Inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT) y amantadina también se emplean para preservar la levodopa y controlar los síntomas motores de la EP (Bloem et al., 2021). En el estudio SELEDO, la combinación de selegilina y levodopa mostró ventajas sobre la levodopa sola en la EP temprana. Los inhibidores de la COMT y la amantadina ofrecen alternativas complementarias para mejorar la eficacia de la levodopa y controlar los síntomas de la EP (Bloem et al., 2021)

Fisioterapia

La mejora en el tratamiento médico del Parkinson ha llevado a una prolongación de la vida, aunque con la persistencia de la discapacidad. Numerosos estudios respaldan la noción de que la fisioterapia y el ejercicio pueden atenuar tanto los signos motores como los no motores, mejorando la función física y reduciendo la discapacidad. Dada la presencia de discapacidad en las primeras etapas y los beneficios del ejercicio, se sugiere que la fisioterapia debería implementarse en las fases tempranas de la enfermedad (Church, 2021).

La velocidad de la marcha ha sido identificada como un indicador crucial para anticipar la inminencia de la discapacidad en adultos mayores. Estudios sobre la enfermedad de Parkinson (EP) indican cambios clínicamente significativos en la velocidad de la marcha, en la investigación longitudinal con personas con EP, se registró una disminución clínicamente relevante de 0,08 m/s en la velocidad de la marcha en un periodo de 2 años. Aquellos con una velocidad inferior a 0,88 m/s tienen menos probabilidad de

participar en caminatas comunitarias, sugiriendo umbrales críticos para evaluar la magnitud de la discapacidad de la marcha en un individuo (Church, 2021).

Un estudio realizado en la Clínica Parkinson Ortenau, Wolfach en Alemania cuyo objetivo era examinar cómo la fisioterapia personalizada y el entrenamiento en cinta rodante afectan la marcha durante la realización de tareas duales en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Se asignaron aleatoriamente 105 pacientes a un grupo de intervención, ya sea fisioterapia o cinta rodante. Ambos grupos recibieron 10 sesiones individuales de intervención y sesiones grupales adicionales durante 14 días, se realizaron pruebas de marcha en condiciones de tarea única y tarea dual, midiendo el impacto de la carga cognitiva en la tarea de caminar. También se utilizó la prueba de caminata de 2 minutos para evaluar la capacidad de caminar de los pacientes (Tan et al., 2022).

El estudio reveló que ambas intervenciones mejoraron significativamente la velocidad de la marcha y varios parámetros de la marcha durante la tarea dual, junto con mejoras en las puntuaciones y la marcha. Sorprendentemente, no se observó una diferencia significativa entre la fisioterapia y el entrenamiento en cinta rodante en términos de beneficios para la marcha de doble tarea (Tan et al., 2022). Sin embargo, el estudio no incluyó visitas de seguimiento, y se destaca la incertidumbre sobre si la incorporación de una tarea cognitiva secundaria, además de la fisioterapia o la cinta rodante, podría tener un efecto aún más beneficioso.

En base a otra investigación, se conoce que la ausencia de visitas de seguimiento y la incertidumbre sobre si agregar una tarea cognitiva secundaria podría tener beneficios adicionales (Li et al., 2022) but its long-term effects and the related mechanisms remain to be elucidated. In this study, we investigated the effects of long-term Tai Chi training on motor symptoms in PD and the underlying mechanisms. Methods: Ninety-five early-stage PD patients were enrolled and randomly divided into Tai Chi (n = 32. Se destaca la necesidad de investigaciones futuras

para abordar estas cuestiones y determinar la durabilidad de los beneficios a lo largo del tiempo. En general, los hallazgos respaldan la utilidad de la fisioterapia personalizada y el entrenamiento en cinta rodante en la mejora de la marcha en pacientes con EP, pero sugieren que aún hay preguntas pendientes en relación con la inclusión de tareas cognitivas secundarias (Li et al., 2022).

Beneficios del Ejercicio en la Enfermedad de Parkinson

En base a la evidencia epidemiológica, el ejercicio aeróbico ha sido asociado con un menor riesgo de enfermedad de Parkinson (EP) en la mediana edad o la vejez. Dicho ejercicio aumenta la liberación de dopamina, afecta la sinaptogénesis, incrementa el flujo sanguíneo cerebral regional y eleva los niveles de neurotrofinas cerebrales endógenas (por ejemplo, BDNF, GDNF), lo que sugiere que puede mitigar la pérdida de dopamina estriatal. Asimismo, regula el transportador de dopamina estriatal y el transportador vesicular de monoamina (Espinoza-Vinces et al., 2023).

Los ensayos controlados y aleatorizados (ECA) sobre ejercicio aeróbico en la EP demuestran beneficios en diversos niveles. Por ejemplo, en el ECA de fase II (ensayo SPARX) con personas con EP, el entrenamiento aeróbico de alta intensidad en cinta rodante resultó en una significativa atenuación de la progresión de los síntomas motores y un aumento en la capacidad cardiorrespiratoria en comparación con el grupo de control en lista de espera (Mahoney-Sánchez et al., 2021). Hallazgos similares se observaron en un ECA más reciente (Park-in-Shape) que comparó un programa de ciclismo aeróbico supervisado remotamente con una condición de control activa. En general, estos resultados respaldan la importancia del entrenamiento aeróbico de alta intensidad para mitigar los síntomas motores en las primeras etapas de la EP (Hariz & Blomstedt, 2022). Sin embargo, la evidencia respecto a los efectos en las puntuaciones motoras de la UPDRS es mixta, posiblemente debido a la intensidad variable del

ejercicio en algunos estudios (Van Den Berge & Ulusoy, 2022).

Es relevante señalar que los síntomas motores se evaluaron en diferentes condiciones de medicación en los ensayos clínicos, lo que podría influir en los resultados. Además, se ha observado que el ejercicio aeróbico mejora la función ejecutiva, la depresión y la fatiga en personas con EP de leve a moderada. También se han informado mejoras en la calidad del sueño después de un programa de ejercicio multimodal que incluye entrenamiento aeróbico, de resistencia y de equilibrio (Horsager, Andersen, Knudsen, Skjærbæk, Fedorova, Okkels, Schaeffer, Bonkat, Geday, et al., 2020).

Por otra parte, se puede mencionar al entrenamiento de resistencia debido a que se enfoca en abordar la hipocinesia y bradicinesia presentes en la enfermedad de Parkinson (EP), las cuales resultan de alteraciones en la función de los ganglios basales, así como de la atrofia muscular y pérdida de fuerza asociada al envejecimiento. Estos cambios refuerzan un ciclo de retroalimentación positiva de actividad reducida, generando déficits progresivos en la producción de fuerza muscular y dificultades crecientes en la amplitud y velocidad del movimiento (Hariz & Blomstedt, 2022). Dado que el músculo esquelético efectúa al final de las órdenes de movimiento del sistema nervioso central, el fortalecimiento muscular tiene como objetivo mitigar tanto la hipocinesia como la bradicinesia (Krauss et al., 2021).

Estudios comparativos entre individuos con EP y controles neurológicamente sanos revelan de manera consistente una disminución en la fuerza en diversas modalidades de contracción, siendo más pronunciada a velocidades más altas de contracciones concéntricas y en músculos extensores (Horsager, Andersen, Knudsen, Skjærbæk, Fedorova, Okkels, Schaeffer, Bonkat, Geday, et al., 2020). Además, investigaciones que examinan la función de los músculos axiales relacionados con la tos indican una reducción en la fuerza de los músculos accesorios de la respiración, que son responsables de contribuir a una tos vigorosa.

Independientemente de los mecanismos subyacentes que conduzcan a mejoras, los avances funcionales observados abarcan diversas tareas y grupos musculares. Aunque la mayoría de los estudios han evaluado la musculatura y las actividades de las extremidades superiores e inferiores, algunos han explorado el entrenamiento de fuerza en los músculos respiratorios (Hariz & Blomstedt, 2022).

En resumen, estos resultados indican que los beneficios del entrenamiento de resistencia son más notables cuando se enfocan en limitaciones funcionales específicas que requieren la generación de fuerza muscular en intervalos de tiempo limitados, como en las transiciones de sentarse a pararse, subir escaleras o realizar tos (Espinoza-Vinces et al., 2023).

El entrenamiento de equilibrio se vuelve crucial dado que las caídas son una ocurrencia común en personas con enfermedad de Parkinson (EP), contribuyendo de manera significativa a lesiones, déficits de movilidad y una baja calidad de vida percibida (Degirmenci, Angelopoulou, Georgakopoulou, et al., 2023). Dada la diversidad en las manifestaciones motoras y la inestabilidad postural característica de la EP, no es sorprendente que no exista un programa de investigación validado que aborde todas las causas de caídas específicas en este grupo. Sin embargo, hay evidencia de alta calidad que respalda que los programas de equilibrio pueden mejorar el rendimiento en tareas posturales clínicas y reducir las caídas en subgrupos específicos de personas con EP (Degirmenci, Angelopoulou, Georgakopoulou, et al., 2023).

En síntesis, el entrenamiento de resistencia se muestra como una práctica segura y viable en individuos con EP. Aparte de la posibilidad de experimentar dolor muscular tardío, no se han reportado eventos adversos graves asociados con el entrenamiento de resistencia, indicando su seguridad general (Sun & Armstrong, 2021). Análisis meta analíticos recientes han documentado estimaciones consolidadas del tamaño del efecto, sugiriendo beneficios inmediatos y a corto plazo tras la implementación de programas de entrenamiento

de resistencia. Explorar estudios controlados aleatorizados (ECA) más extensos que utilizan tasas de caídas como resultados primarios proporciona una comprensión más detallada sobre la eficacia relativa del entrenamiento de equilibrio en el contexto de la EP (Johansson et al., 2022).

También se puede mencionar al entrenamiento de la Marcha, la evidencia indica disminuciones tempranas en la velocidad de la marcha y la actividad ambulatoria en la EP, es esencial implementar tratamientos dirigidos a incrementar tanto la velocidad como la cantidad de caminata para mejorar la función y reducir la discapacidad. Varios estudios respaldan la eficacia del entrenamiento en cinta rodante para potenciar la velocidad de la marcha en individuos con EP, el aumento en la velocidad se asocia con mejoras en la longitud de la zancada, el balanceo del brazo y la variabilidad del tiempo de zancada (Johansson et al., 2022)., la cinta rodante puede actuar como un marcapasos externo, superando las complicaciones vinculadas con la hipocinesia y resultando en una marcha más rápida durante la actividad continua. Además, caminar en cinta rodante ha demostrado reducir la depresión. Se han observado mejoras en la marcha tras caminar a intensidad moderada en entornos comunitarios, utilizando monitores de frecuencia cardíaca o rastreadora de actividad para mantener un ritmo moderado (Johansson et al., 2022).

Estudios sugieren los beneficios de la marcha nórdica para mejorar la velocidad y la capacidad de caminar en personas con EP, con algunos informes incluso señalando una reducción en los síntomas motores o el dolor. La literatura científica respalda el uso de señales externas para mejorar diversos aspectos de la marcha en la EP, destacando la eficacia de la estimulación auditiva rítmica para incrementar la velocidad de la marcha durante la actividad continua. Estas señales también resultan efectivas para abordar alteraciones en la marcha discontinua, como la congelación de la marcha, al reducirse durante tareas discretas como girar o cruzar un umbral (Prange et al., 2022).

El entrenamiento de la marcha se muestra eficaz para mejorar diversos aspectos en personas con EP, siendo fundamental, ya que muchos aspectos de la marcha no mejoran sustancialmente con la terapia de reemplazo de dopamina. Además, se destaca que el entrenamiento en cinta rodante y la caminata a intensidad moderada en entornos comunitarios han demostrado mejorar la velocidad de la marcha, la capacidad para caminar y la longitud del paso/zancada. La incorporación de señales auditivas rítmicas es particularmente eficaz para mejorar la velocidad de la marcha, mientras que las señales auditivas y visuales discretas son útiles para superar la congelación de la marcha (Prange et al., 2022).

Para finalizar, se menciona el entrenamiento de doble tarea, es un entrenamiento considerado como seguro y efectivo para mejorar la marcha en condiciones de doble tarea, brindando una intervención integral para abordar las complejidades asociadas con la movilidad en personas con EP (Prange et al., 2022). Por otra parte, la personalización de las intervenciones para fenotipos motores específicos no ha sido explorada y podría potencialmente optimizar los resultados. Se requieren estudios adicionales para examinar los efectos del ejercicio en medidas fisiológicas relacionadas con características no motoras, como la cognición, la depresión, la fatiga, el dolor y la disfunción autonómica (Deuschl et al., 2022).

Desde la perspectiva de los servicios de salud y los resultados de salud, se necesita más investigación para determinar los beneficios de las intervenciones tempranas de rehabilitación, como el enfoque de prevención secundaria. Esto podría ayudar a reducir los costos de atención médica, ralentizar la progresión de la discapacidad y mejorar la calidad de vida a largo plazo en personas con Enfermedad Parkinson. Futuras investigaciones deben abordar las tasas de utilización de la fisioterapia, especialmente dada la creciente evidencia que respalda sus beneficios, junto con la mayor conciencia sobre la discapacidad temprana en la Enfermedad Parkinson, las últimas medidas de calidad de la Asociación Americana de Neurología para

el tratamiento de la Enfermedad Parkinson (Horsager, Andersen, Knudsen, Skjærbæk, Fedorova, Okkels, Schaeffer, Bonkat, Geday, et al., 2020).

Opciones de restauración para abordar la enfermedad de Parkinson

Un objetivo principal en cualquier enfoque de tratamiento para la EP es lograr algún tipo de neuroprotección. Entre los compuestos terapéuticos, solo se ha observado evidencia de neuroprotección para Selegilina (Eldepryl, Zelapar) y Rasagilina (Azilect) en cultivos celulares y modelos de EP en roedores. Se conoce que Azilect fue objeto de grandes estudios clínicos de seguimiento, llamados ADAGIO (Atenuación de la progresión de la enfermedad con Azilect administrado una vez al día) y TEMPO (Rasagilina en monoterapia temprana para pacientes ambulatorios con enfermedad de Parkinson), sin embargo, la FDA no aprobó estos estudios para etiquetar a la rasagilina como neuroprotector, dejando abierta la cuestión sobre el efecto neuroprotector a largo plazo de la selegilina y la rasagilina (Deuschl et al., 2022).

Se ha investigado ampliamente el potencial del ejercicio como neuroprotector en la EP, se cree que el ejercicio ayuda a mitigar este efecto patógeno y, por lo tanto, se ha estudiado como una terapia potencial. Estudios en modelos de enfermedad de Parkinson en ratones revelaron que el ejercicio preservaba las neuronas dopaminérgicas restantes, asociándose con un aumento de los factores neurotróficos derivados del cerebro y una reducción de los marcadores proinflamatorios. En resumen, los resultados en animales indican que el ejercicio aeróbico intenso actúa como neuroprotector en la EP al inhibir la acumulación de alfa-sinucleína (Hariz & Blomstedt, 2022).

Hay un creciente interés en comprender la interacción entre los factores musculares y óseos sintetizados en respuesta al ejercicio. Se ha descubierto que el ejercicio promueve sustancias llamadas “exerquinas”, como la interleucina-13 (IL-13), que se produce en el tejido esquelético del ratón y aumenta con el ejercicio. Estos

hallazgos sugieren que estas sustancias bioactivas circulantes pueden cruzar la barrera hematoencefálica, posiblemente ofreciendo protección contra la EP y otros trastornos neurodegenerativos (Horsager, Andersen, Knudsen, Skjærbæk, Fedorova, Okkels, Schaeffer, Bonkat, Geday, et al., 2020).

Se discute opciones restaurativas para el tratamiento de la EP, centrándose en la neuro protección a través de compuestos terapéuticos como Selegilina y Rasagilina, así como la influencia positiva del ejercicio en la mitigación de la neuro inflamación y la acumulación de alfa-sinucleína. Se abordan también las investigaciones sobre el potencial de las “exerkinas” y cómo estas sustancias pueden tener efectos beneficiosos, incluso cruzando la barrera hematoencefálica. El análisis aborda los hallazgos presentados y destaca la importancia del ejercicio como una estrategia neuro protectora, junto con la necesidad de futuras investigaciones en este campo (Prange et al., 2022) across all stages. Even when its severity is mild, PD depression has a great impact on quality of life for these patients and their caregivers. Accordingly, accurate diagnosis, supported by validated scales, identification of risk factors, and recognition of motor and non-motor symptoms comorbid to depression are critical to understanding the neurobiology of depression, which in turn determines the effectiveness of dopaminergic drugs, antidepressants and non-pharmacological interventions. Recent advances using in vivo functional and structural imaging demonstrate that PD depression is underpinned by dysfunction of limbic networks and monoaminergic systems, depending on the stage of PD and its associated symptoms, including apathy, anxiety, rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD).

Opciones quirúrgicas para tratar la Enfermedad de Parkinson

La cirugía de estimulación cerebral profunda (ECP) es una opción quirúrgica empleada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), generalmente en individuos que presentan complicaciones a largo plazo

debido al uso de carbidopa/levodopa. En la actualidad, la ECP se considera reversible, ya que no implica la destrucción del tejido cerebral, permitiendo ajustes en la estimulación a medida que progresa la enfermedad y posibilitando la realización bilateral de la ECP sin un incremento significativo en eventos adversos (Deuschl et al., 2022) the general neurologist and general practitioners taking care of PD patients should know the therapies and their place in the treatment pathway. Methods: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE. Los avances en la técnica de ECP han contribuido a una mejor comprensión de la relación entre los ganglios basales y la fisiopatología de la EP (Horsager, Andersen, Knudsen, Skjærbæk, Fedorova, Okkels, Schaeffer, Bonkat, Geday, et al., 2020).

Por lo general, la estimulación cerebral profunda se dirige hacia tres estructuras cerebrales específicas: el tálamo, el globo pálido y el núcleo subtalámico. La recomendación para someterse a la cirugía de ECP se realiza en pacientes con EP que experimentan complicaciones motoras que no responden adecuadamente al tratamiento médico. Es importante destacar que, a pesar de que el paciente con EP aún responde bien a la carbidopa/levodopa, se enfrenta a complicaciones derivadas de una discinesia excesiva (Espinoza-Vinces et al., 2023).

En la estimulación cerebral profunda, los electrodos utilizados en la estimulación cerebral profunda (DBS) están compuestos por alambres de platino-iridio y conectores de aleación de níquel, encerrados en una funda de poliuretano. La elección del platino-iridio se debe a su baja toxicidad y excelentes propiedades de conducción. Existen diversas configuraciones de electrodos, siendo la estándar cuadripolar, con cuatro contactos estimulantes en la punta de la sonda de 1,27 mm de diámetro. Estos contactos permiten configurar el campo eléctrico a lo largo del eje z mediante la programación de ánodos y cátodos (Deuschl et al., 2022) the general neurologist and general practitioners taking care of PD patients should know the therapies and their place in the treatment pathway. Methods:

Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).

Desde 2015, los electrodos direccionales han mejorado la versatilidad del campo eléctrico al utilizar contactos segmentados radialmente. Esto permite que el campo de estimulación se desplace en el plano horizontal o tome formas específicas mediante ánodos y cátodos, a diferencia de los electrodos convencionales cilíndricos. Las amplitudes pueden afectar la direccionalidad y la capacidad de dar forma al campo en direcciones distintas a la longitudinal, destacando la importancia de algoritmos de programación eficientes (Sun & Armstrong, 2021).

Los sistemas DBS comerciales actuales se fabrican manualmente, siendo un proceso costoso y laborioso. Se plantea la posibilidad de utilizar técnicas modernas, como la impresión de películas, para aumentar la flexibilidad del diseño de electrodos y permitir una mayor miniaturización. No obstante, se señalan preocupaciones sobre el rendimiento a largo plazo y la seguridad de nuevos materiales. La estabilidad de la impedancia podría mejorarse mediante técnicas como el nanorecubrimiento (Deuschl et al., 2022).

En cuanto a la biocompatibilidad, después de la implantación se desarrolla una interfaz entre el electrodo y el tejido cerebral que evoluciona con el tiempo. En el estado crónico, la encapsulación glial del electrodo, la adsorción de proteínas y las características del entorno iónico en la interfaz electrodo-electrolito determinan las características eléctricas de la interfaz electrodo-tejido. Se destaca la importancia de minimizar la reacción inflamatoria crónica para lograr respuestas terapéuticas estables (Hulzinga et al., 2023) of whom 22 were freezers, in a multi-center randomized single-blind controlled study. Training consisted of 4 weeks of supervised treadmill training delivered three times per week. Tests were conducted pre- and post-training and at 4-weeks follow-up. Turning (primary outcome.

La forma de onda de estimulación, es decir, la forma de la corriente en función del tiempo, puede influir en la activación neuronal. Se sugiere que pulsos bifásicos simétricos pueden suprimir mejor los síntomas motores en comparación con formas asimétricas convencionales, aunque con mayor consumo de batería. La elección de polaridad, inversión del orden de fase y brecha entre las fases en pulsos bifásicos equilibrados son factores que podrían mejorar la activación neuronal (Allen et al., 2022).

Se introduce la idea de la estimulación cerebral profunda adaptativa (DBS adaptativo), que regula la DBS según señales de retroalimentación para mejorar la eficacia y reducir efectos adversos. Se destaca su aplicación en diversas condiciones médicas, aunque se reconoce la necesidad de más exploración en otras áreas médicas además de la enfermedad de Parkinson, el temblor y la epilepsia (Deuschl et al., 2022).

Prevención de caídas en la enfermedad de Parkinson

Según una revisión realizada en el año 2022, donde se abarca un total de 32 estudios que comprenden a 3370 participantes asignados al azar. Se incluyen 25 estudios centrados en intervenciones de ejercicio que involucraron a 2700 participantes, tres estudios sobre intervenciones medicamentosas con 242 participantes, un estudio orientado a la educación para la prevención de caídas con 53 participantes y tres estudios que combinaron ejercicio con educación con un total de 375 participantes. En términos generales, los participantes en los ensayos de ejercicio y aquellos en los ensayos de ejercicio más educación presentaban enfermedad de Parkinson (EP) en un rango de leve a moderado, mientras que los participantes en los ensayos de medicamentos abarcaban aquellos con una enfermedad más avanzada (Deuschl et al., 2022).

Existe evidencia moderada de que los programas de ejercicio probablemente reducen la tasa de caídas y el número de personas que

experimentan una o más caídas en individuos con EP. El ejercicio ilustra una tasa reducida de caídas en comparación con el grupo de control, sugiriendo beneficios, aunque no elimina completamente las caídas (Deuschl et al., 2022). No hay diferencias significativas en la tasa de caídas o el número de personas que se caen al agrupar por tipo de ejercicio. Los programas de ejercicio supervisados completamente por un terapeuta pueden reducir el número de caídas más que el ejercicio parcialmente supervisado (Gaßner et al., 2022).

Eventos Adversos Relacionados con el Ejercicio: La mayoría de los estudios de ejercicio monitorean eventos adversos, siendo estos principalmente menores como caídas no perjudiciales, dolor muscular excesivo, mareos o hipotensión. En general, el ejercicio parece ser una intervención de bajo riesgo (Cucca et al., 2021). **Ejercicio más Educación para la Prevención de Caídas en EP:** No está claro si la combinación de ejercicio y educación en comparación con el control produce diferencias significativas en la tasa de caídas, fracturas relacionadas con caídas y calidad de vida relacionada con la salud. El ejercicio más educación puede lograr una diferencia baja en el número de personas que experimentan una o más caídas (Sarasso et al., 2021).

Discusión

Los resultados demuestran cinco opciones de tratamiento rehabilitación, terapia, restauración, mantenimiento y cirugía. Diversos autores detallan que el tratamiento farmacológico es indispensable, direccionado al reemplazo de dopamina (Vijiaratnam et al., 2021), el estudio describe de forma específica la dopamina. Además, se mencionan otras opciones farmacológicas, como agonistas de la dopamina, inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) e inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT).

La relevancia del estilo de vida y el ejercicio en particular es destacada en el artículo, los resultados describen que el ejercicio para el manejo de la EP es fundamental, existen

programas específicos como PWR Moves, Rock Steady Boxing y Dance for PD, así como modalidades como tai chi y yoga, son mencionados como opciones beneficiosas. (Sarasso et al., 2021). El artículo también resalta la necesidad de intervenciones tempranas, tanto farmacológicas como terapéuticas. Se menciona la velocidad de la marcha y la pérdida de control postural como indicadores cruciales y se argumenta a favor de la implementación temprana de fisioterapia y ejercicio. Además, se destaca la importancia de abordar los síntomas no motores, como la somnolencia diurna, la depresión y la ansiedad (Kwok et al., 2022)

En cuanto al análisis de un estudio específico sobre fisioterapia personalizada y entrenamiento en cinta rodante, se observan mejoras significativas en la velocidad de la marcha y parámetros relacionados con la tarea dual, independientemente del tipo de intervención (Tan et al., 2022). En tal sentido, bajo el criterio de Li et al. (2022), la revisión proporciona evidencia epidemiológica y resultados de ensayos clínicos respaldan las mejoras en los síntomas motores y no motores en personas diagnosticadas con la enfermedad, que va alineado con la opinión del autor.

Se destaca también de manera clara y convincente la importancia del ejercicio como una intervención beneficiosa en la Enfermedad de Parkinson (EP). La revisión proporciona evidencia epidemiológica y resultados de ensayos clínicos que respaldan la relación positiva entre el ejercicio y la reducción del riesgo de EP, así como mejoras en los síntomas motores y no motores en personas diagnosticadas con la enfermedad (Allen et al., 2022). Sin embargo, se señala de manera acertada la falta de biomarcadores concluyentes de la progresión de la EP en humanos, lo que destaca la necesidad de investigaciones adicionales para comprender completamente los mecanismos subyacentes de los beneficios del ejercicio en la EP (Li et al., 2022).

El artículo también subraya la importancia de la personalización de las intervenciones según los fenotipos motores específicos, reconociendo

que no todos los participantes responden de la misma manera al ejercicio. Esta perspectiva es crucial para optimizar los resultados y mejorar la efectividad de los programas de ejercicio (Horsager, Andersen, Knudsen, Skjærbæk, Fedorova, Okkels, Schaeffer, Bonkat, Geday, et al., 2020).. El análisis de opciones de restauración, destacando la neuroprotección a través del ejercicio, junto con la discusión sobre estrategias quirúrgicas como la estimulación cerebral profunda (DBS), ofrece una visión integral de las posibles intervenciones.

Conclusiones

El artículo aborda la complejidad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) al combinar enfoques tradicionales y no tradicionales, se especifica cinco opciones de tratamiento: rehabilitación, terapia, restauración, mantenimiento y cirugía, bajo el enfoque holístico de estudio se reconoce la variabilidad de los síntomas y la necesidad de adaptar las intervenciones a las distintas etapas de la enfermedad.

Una parte crucial del tratamiento es el manejo farmacológico, centrado en el reemplazo de dopamina. Se describe detalladamente la dopamina y se subraya la relevancia de la combinación de levodopa y carbidopa para lograr un alivio sintomático máximo. De igual forma, la relevancia del ejercicio en particular es destacada en el artículo. Se subraya la importancia del ejercicio aeróbico extenuante como neuroprotector y se enfatiza que la rehabilitación, especialmente el ejercicio guiado por profesionales especializados, desempeña un papel esencial en el manejo de la EP, además se evidencia la necesidad de intervenciones tempranas, tanto farmacológicas como terapéuticas, para abordar los signos tempranos de discapacidad en la EP.

El ejercicio aeróbico, en particular, emerge como una estrategia crucial, con efectos que van desde la liberación de dopamina hasta la mejora de la sinaptogénesis y la elevación de los niveles de neurotrofinas cerebrales. Los ensayos controlados aleatorizados (ECA)

mencionados refuerzan la idea de que el entrenamiento aeróbico de alta intensidad puede atenuar significativamente la progresión de los síntomas motores en las etapas iniciales de la EP. La inclusión de otros enfoques de ejercicio, como el entrenamiento de resistencia y equilibrio, también es relevante, ya que abordan aspectos específicos de la enfermedad, como la hipocinesia y la tendencia a las caídas. Los resultados positivos en la mejora de la fuerza muscular, la capacidad de caminar y la función pulmonar son destacables y respaldan la diversificación de los programas de ejercicio adaptados a las necesidades individuales de los pacientes con EP.

El artículo proporciona una llamada a futuras investigaciones, especialmente en áreas como la personalización de intervenciones y la comprensión de los mecanismos subyacentes, destaca la importancia continua de la investigación en este campo para mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por la EP. Así como también proporciona una visión integral y equilibrada del tratamiento de la EP, abarcando desde intervenciones farmacológicas hasta la importancia del ejercicio y la fisioterapia. Se destaca la necesidad de adaptar las intervenciones a las características individuales de los pacientes y se subraya la importancia de la intervención temprana para mejorar la calidad de vida y reducir la discapacidad asociada con la EP.

Referencias bibliográficas

- Allen, N. E., Canning, C. G., Almeida, L. R. S., Bloem, B. R., Keus, S. H. J., Löfgren, N., Nieuwboer, A., Verheyden, G. S. A. F., Yamato, T. P., & Sherrington, C. (2022). Interventions for preventing falls in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011574.pub2>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)

- Church, F. C. (2021). Review treatment options for motor and non-motor symptoms of parkinson's disease. *Biomolecules*, *11*(4). <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
- Cucca, A., Di Rocco, A., Acosta, I., Behesh-ti, M., Berberian, M., Bertisch, H. C., Droby, A., Ettinger, T., Hudson, T. E., Inglese, M., Jung, Y. J., Mania, D. F., Quartarone, A., Rizzo, J. R., Sharma, K., Feigin, A., Biagioni, M. C., & Ghilardi, M. F. (2021). Art therapy for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, *84*, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.01.013>
- Degirmenci, Y., Angelopoulou, E., Epameinondas, V., & Bougea, A. (2023). Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson: Descripción general centrándose en productos farmacéuticos emergentes. *MEDICINA*, *59*. <https://doi.org/10.3390/medicina59101756>
- Degirmenci, Y., Angelopoulou, E., Georgakopoulou, V. E., & Bougea, A. (2023). Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: An Updated Overview Focusing on Emerging Pharmaceutical Treatment Approaches. *Medicina (Lithuania)*, *59*(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/medicina59101756>
- Deuschl, G., Antonini, A., Costa, J., Śmiłowska, K., Berg, D., Corvol, J. C., Fabbrini, G., Ferreira, J., Foltynie, T., Mir, P., Schrag, A., Seppi, K., Taba, P., Ruzicka, E., Selikhova, M., Henschke, N., Villanueva, G., & Moro, E. (2022). European Academy of Neurology/Movement Disorder Society - European Section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies. *European Journal of Neurology*, *29*(9), 2580–2595. <https://doi.org/10.1111/ene.15386>
- Espinoza-Vinces, C., Villino-Rodríguez, R., Atorrasagasti-Villar, A., Martí-Andrés, G., & Luquin, M.-R. (2023). Impact of Safinamide on Patient-Reported Outcomes in Parkinson's Disease. *Patient Related Outcome Measures*, *14*, 285–295. <https://doi.org/10.2147/prom.s369590>
- Gaßner, H., Trutt, E., Seifferth, S., Friedrich, J., Zucker, D., Salhani, Z., Adler, W., Winkler, J., & Jost, W. H. (2022). Treadmill training and physiotherapy similarly improve dual task gait performance: a randomized-controlled trial in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, *129*(9), 1189–1200. <https://doi.org/10.1007/s00702-022-02514-4>
- Hariz, M., & Blomstedt, P. (2022a). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Internal Medicine*, *292*(5), 764–778. <https://doi.org/10.1111/joim.13541>
- Hariz, M., & Blomstedt, P. (2022b). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Internal Medicine*, *292*(5), 764–778. <https://doi.org/10.1111/joim.13541>
- Horsager, J., Andersen, K. B., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T. D., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S. K., Geday, J., Otto, M., Sommerauer, M., Danielson, E. H., Bech, E., Kraft, J., Munk, O. L., Hansen, S. D., Pavese, N., Göder, R., Brooks, D. J., ... Borghammer, P. (2020). Brain-first versus body-first Parkinson's disease. *Brain*, *143*(10), 3077–3088. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa238>
- Horsager, J., Andersen, K., Knudsen, K., Skjærbæk, C., Fedorova, T., Okkels, N., Schaeffer, E., Bonkat, S., & Otto, M. (2020). Body-first versus brain-first biological subtyping of Parkinson's disease. *Brain*, *143*(10), 2871–2873. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa293>
- Hulzinga, F., Seuthe, J., D'Cruz, N., Ginis, P., Nieuwboer, A., & Schlenstedt, C. (2023). Split-Belt Treadmill Training to Improve Gait Adaptation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, *38*(1), 92–103. <https://doi.org/10.1002/mds.29238>
- Johansson, M. E., Cameron, I. G. M., Van der Kolk, N. M., de Vries, N. M., Klimars, E., Toni, I., Bloem, B. R., & Helmich, R.

- C. (2022). Aerobic Exercise Alters Brain Function and Structure in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Neurology*, *91*(2), 203–216. <https://doi.org/10.1002/ana.26291>
- Krauss, J. K., Lipsman, N., Aziz, T., Boutet, A., Brown, P., Chang, J. W., Davidson, B., Grill, W. M., Hariz, M. I., Horn, A., Schulder, M., Mammis, A., Tass, P. A., Volkmann, J., & Lozano, A. M. (2021). Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nature Reviews Neurology*, *17*(2), 75–87. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00426-z>
- Li, G., Huang, P., Cui, S. S., Tan, Y. Y., He, Y. C., Shen, X., Jiang, Q. Y., Huang, P., He, G. Y., Li, B. Y., Li, Y. X., Xu, J., Wang, Z., & Chen, S. Di. (2022). Mechanisms of motor symptom improvement by long-term Tai Chi training in Parkinson's disease patients. *Translational Neurodegeneration*, *11*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00280-7>
- Mahoney-Sánchez, L., Bouchaoui, H., Ayton, S., Devos, D., Duce, J. A., & Devedjian, J. C. (2021). Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's Disease. *Progress in Neurobiology*, *196*, 1–52. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101890>
- Prange, S., Klinger, H., Laurencin, C., Danaila, T., & Thobois, S. (2022). Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for Treatment. *Drugs and Aging*, *39*(6), 417–439. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00942-1>
- Sarasso, E., Agosta, F., Piramide, N., Gardoni, A., Canu, E., Leocadi, M., Castelnovo, V., Basaia, S., Tettamanti, A., Volontè, M. A., & Filippi, M. (2021). Action Observation and Motor Imagery Improve Dual Task in Parkinson's Disease: A Clinical/fMRI Study. *Movement Disorders*, *36*(11), 2569–2582. <https://doi.org/10.1002/mds.28717>
- Sun, C., & Armstrong, M. J. (2021). Treatment of parkinson's disease with cognitive impairment: Current approaches and future directions. *Behavioral Sciences*, *11*(4). <https://doi.org/10.3390/bs11040054>
- Tan, Y. Y., Jenner, P., & Chen, S. Di. (2022). Monoamine Oxidase-B Inhibitors for the Treatment of Parkinson's Disease: Past, Present, and Future. *Journal of Parkinson's Disease*, *12*(2), 477–493. <https://doi.org/10.3233/JPD-212976>
- Van Den Berge, N., & Ulusoy, A. (2022). Animal models of brain-first and body-first Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, *163*, 105599. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105599>
- Vijiaratnam, N., Simuni, T., Bandmann, O., Morris, H. R., & Foltynie, T. (2021). Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, *20*(7), 559–572. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00061-2)
- Yan, J., Smith, R., & Lee, L. (2022). Congelación marcha en la enfermedad sistemática y un metanálisis en red. *Revista de Neurología*, *269*, 3325–3327. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11076-0>