



TESIS DOCTORAL

*Efectos del entrenamiento individualizado
de ejercicios en el hogar mediante
tecnología de salud móvil (mHealth) en
demencia y enfermedad de Parkinson.*

Autor:

Eduardo Villamil Cabello

Director:

Miguel Ángel Fernández del Olmo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

2024

©2024 Autor: Eduardo Villamil Cabello
Algunos derechos reservados
Este documento se distribuye bajo la licencia
"Atribución 4.0 Internacional" de Creative Commons,
disponible en <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>

Agradecimientos

Esta aventura llega a su fin, pero el camino recorrido no ha sido fácil y, por tanto, creo que es importante detenerse unos minutos para valorar lo conseguido. Esta oportunidad me llegó algo más tarde de lo que se suele acostumbrar. Por diversos motivos, no pude realizar mis estudios de doctorado cuando acabé mi formación base y poco a poco se fue apagando en mí la luz que desde muy joven me inclinaba hacia este camino. La posibilidad de cursar estos estudios llegó a mí y no dudé ni un segundo en ir a por ella con todas mis fuerzas, esperanzas, ganas e ilusión.

Pero antes de ese momento, hay varias personas que han contribuido a que todo sucediera como ha sucedido. En primer lugar, me gustaría agradecer a mi familia la forma que tuvieron de educarme, de inculcarme valores como el esfuerzo, el trabajo y la superación y a no rendirme ante las adversidades. Sin ellos, mi vida sería mucho más complicada. Gracias, mamá, papá, Lourdes y Carlos, abuelos, abuelas y padrinos. A los que están y a los que me veis desde arriba.

En segundo lugar, quiero dar las gracias a mi mujer, mi compañera de viaje, aquella que me ayudó a elegir estudiar CCAFYD, que me apoyó en mis lesiones, en mis múltiples trabajos con horarios dispares, en mis ausencias y, en este último tiempo, en mi estrés y mis cambios de humor derivados de la tesis. Gracias Silvia, sigamos recorriendo este camino juntos.

En tercer lugar, pero no menos importante, a mi hija Martina, por ella es por quien hago todo lo que hago, por quien no me rindo y a quien quiero demostrarle con mi ejemplo que todo esfuerzo tiene su recompensa, como hicieron mis padres antes conmigo. Llegaste a nuestras vidas en mitad de esta aventura, llenándola de alegría y felicidad. El primer año fue difícil, como bien sabe mi estimado compañero y director de tesis, Miguel, tanto que casi me veo obligado a abandonar los estudios. Pero esto es una muestra más para ti, hija mía, de que independientemente de cómo venga la vida, si nos lo proponemos podemos con todo.

Continuo con todos los compañeros de profesión que me animaron a emprender este camino en la vida, Txomin, Julio y Ricardo, fuisteis, sois y seréis un ejemplo para mí y vuestro empujón en el momento adecuado me ha traído hasta aquí.

Para ir terminando, quiero agradecer a Alfonso Jiménez el que decidiera apostar por mí en mi candidatura al doctorado industrial, del mismo modo que me ha acompañado en mi

trabajo con la empresa GOfit. Aprovecho para hacer este agradecimiento extensivo a todo el personal que me ha ayudado en los centros Gofit, al personal de la Universidad Rey Juan Carlos y al cuerpo docente. Gracias a Óscar Benítez por su ayuda con las valoraciones en el laboratorio. Gracias a las asociaciones de pacientes, tanto de Parkinson como de Alzheimer, especialmente a Mercedes de AFA Corredor del Henares y a Paqui de la asociación con P de Parkinson. A Kilian y Rita, de A-Champs, por su predisposición para ayudarme con los dispositivos. No puedo dejar de mencionar a todas las personas que, por participar en los estudios nos conocimos y que, a día de hoy mantenemos contacto periódico. Sin vosotros/as, sin vuestra voluntariedad para contribuir a encontrar una mejora de la calidad de vida a través del ejercicio y servirnos de sujetos en nuestros estudios, este trabajo no habría podido llegar hasta aquí.

Por último, mi más sincero agradecimiento y admiración hacia mi director de tesis, Miguel Fernández del Olmo. Sin conocernos previamente, se volcó conmigo, primero, enseñándome y guiándome en mis primeros pasos en el laboratorio de control motor; después, acompañándome, preocupándose y animándome en el peor momento de mi vida cuando se manifestó la enfermedad de mi hija, en mitad de las valoraciones de nuestros estudios y con ingresos hospitalarios continuados; y finalmente, ahora, en estos últimos meses de infarto, orientándome y aconsejándome para poder llevar a buen puerto este trabajo con los niveles de calidad a los que ambos apuntamos en nuestras carreras. Eres un ejemplo a seguir y espero seguir aprendiendo mucho a tu lado. No tengo palabras para agradecerte lo que has significado en este proceso, Miguel. GRACIAS.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DE LA TESIS

A continuación, se exponen tanto la asistencia a congresos nacionales e internacionales, con exposición de pósteres y ponencias, así como las publicaciones derivadas de mi proceso de formación en el doctorado en orden cronológico.

CONGRESOS INTERNACIONALES Y NACIONALES

- **12th World Congress of Neurorehabilitation** - Viena (Austria) - 14 al 17 de diciembre de 2022 – **PÓSTER**: Effects of an individualized home-based cognitive-multisensory-physical exercises program on dual-task performance on people with dementia.
- **Fourth Congress on NeuroRehabilitation and Neural Repair** - Maastricht (Países Bajos) - 31 de mayo al 2 de junio de 2023 – **PÓSTER**: Effects of two exercise balance training programs with “initiated” or “reactive” movements in gait performance in subjects with cognitive impairment: a pilot study.
- **6th World Parkinson Congress** - Barcelona (España) - 4 al 7 de julio de 2023 – **PÓSTER**: "Paradoxical relationship between handgrip strength performance and gait in subjects with Parkinson's disease".
- **7th European Congress of NeuroRehabilitation** - Lyon (Francia) - 30 de agosto al 1 de septiembre de 2023 – **PÓSTER**: Effects of home-based cueing training on motor performance on people with Parkinson’s disease implemented by a sensory interactive system.
- **XIV Jornadas sobre Alzheimer** - Madrid (España)- 21 de septiembre de 2023- **PONENCIA**: Intervención con ejercicio físico individualizado a través de dispositivos multisensoriales (ROX) en pacientes con demencia.
- **X Congreso Nacional de Alzheimer** - Gijón (España) - 8 al 11 de noviembre de 2023 - **PONENCIA**: “Experiencias piloto sobre la viabilidad y efectividad del sistema A-Champs como herramienta de intervención físico-cognitiva en personas con demencia”.
- **Exercise for Health Summit 2023** - Madrid (España) - 20 al 22 de noviembre de 2023 – **PONENCIA**: "GoFit Parkinson Walking Assessment Unit".

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

- **ARTÍCULO:** Villamil-Cabello, E., Meneses-Domínguez, M., Fernández-Rodríguez, A., Ontoria-Álvarez, P., Jiménez-Gutiérrez, A. & Fernández-del-Olmo, M. (2023). **A Pilot Study of the Effects of Individualized Home Dual Task Training by Mobile Health Technology in People with Dementia.** International Journal Of Environmental Research And Public Health. 2023, 20, 5464. <https://doi.org/10.3390/ijerph20085464>.
- **ARTÍCULO:** Villamil-Cabello, E.; Jimenez-Gutierrez, A. & Fernandez-del-Olmo, M. (2024). **Effects of home-based reactive cueing training on motor performance on people with Parkinson's disease implemented with a mobile health system.** Pendiente de publicación.

RESUMEN

Podríamos afirmar que el aumento de la esperanza de vida es uno de los mayores logros de los sistemas de salud de todo el mundo. Sin embargo, este aumento también ha provocado un aumento de los trastornos neurológicos relacionados con la edad, como la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, y la enfermedad de Parkinson, lo que exige que las políticas sanitarias mundiales no sólo se centren en la supervivencia sino también en minimizar la pérdida de salud debida a la discapacidad promoviendo la funcionalidad y la independencia (GBD, 2024).

En ambas patologías, Alzheimer y Parkinson, se ha propuesto como terapia coadyuvante el ejercicio físico para intentar paliar los efectos de su sintomatología específica y mantener la capacidad funcional. El papel del ejercicio físico ha sido sin duda uno de los principales focos de atención en las últimas dos décadas siendo numerosos los estudios científicos que buscan conocer la dosis-respuesta exacta (tipo, intensidad y duración) del ejercicio físico en estas patologías (Ricci & Cunha, 2020).

La pandemia de COVID-19 aceleró el uso de la telemedicina y la telesalud (Groom et al., 2021). La salud móvil (*mHealth*), en concreto, es la que más acapara el foco de atención debido al incremento exponencial del uso de dispositivos móviles en la población mundial de todas las edades. Su uso con fines de salud parece ser factible, mejorando el acceso a los profesionales de la salud en el hogar y aumentando la sensación de seguridad y protección por parte de los pacientes. Las características particulares de la telesalud parecen permitir una relación genuina con los profesionales de la salud y parecen aumentar la adherencia a los tratamientos (Steindal et al., 2020).

La presente tesis doctoral pretende abordar el efecto del entrenamiento individualizado de ejercicios en el hogar mediante tecnología de *mHealth* en demencia y enfermedad de Parkinson. Para ello, en un primer estudio abordaremos el deterioro cognitivo, la demencia y el Alzheimer donde buscamos evaluar los efectos del entrenamiento de dobles tareas, caracterizado por una combinación de ejercicios físicos, cognitivos y sensoriales realizados simultáneamente, sobre el rendimiento en tareas duales de la marcha en sujetos con demencia. En él, se tratará tanto el contexto actual de la condición como los factores de riesgo y los efectos de las diferentes intervenciones con ejercicio físico que parecen ser más efectivas.

Posteriormente, en un segundo estudio se abordará la enfermedad de Parkinson donde investigaremos el efecto de un programa de entrenamiento de señales reactivas sobre el rendimiento motor en personas con esta patología, implementado mediante un dispositivo electrónico y digital en su propio entorno doméstico. De manera similar anterior, se conceptualizará el tema, desde su etiología a los factores de riesgo, y expondré los tipos de ejercicio más empleados en las publicaciones científicas realizadas en dicha patología.

Previamente a la presentación de los dos estudios se realizará una contextualización y justificación de las patologías abordadas y una justificación de la relevancia de los estudios acometidos.

El siguiente apartado está dedicado a la salud móvil, con una breve contextualización del tema, y a la creación de la aplicación móvil NeuroMo de la que el doctorando ha formado parte a través de las investigaciones derivadas de la tesis. Tras esto se presentarán los objetivos de la tesis.

Nuestros resultados muestran un efecto positivo de las intervenciones realizadas para cada uno de los grupos estudiados. La intervención realizada con sujetos con deterioro cognitivo muestra una mejora en la gestión de una doble tarea mientras que en sujetos con la enfermedad de Parkinson se refleja una mejora en la capacidad de la marcha. Todo ello sugiere que los programas de ejercicio llevados a cabo mediante dispositivos *mHealth* son eficaces y viables para el mantenimiento y/o mejora de la capacidad funcional de estos pacientes.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN GENERAL	14
Ejercicio Físico en Demencia	15
CONCEPTUALIZACIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN DE LA DEMENCIA	15
FACTORES DE RIESGO EN DEMENCIA.....	22
ACTIVIDAD FÍSICA Y DEMENCIA	24
<i>Influencia de la actividad física y el ejercicio físico en el deterioro cognitivo</i>	<i>25</i>
<i>Tipos de ejercicio físico</i>	<i>28</i>
<i>Entrenamiento aeróbico y mecanismos subyacentes.....</i>	<i>31</i>
<i>Intervenciones con Entrenamiento Aeróbico</i>	<i>33</i>
<i>Entrenamiento de fuerza y mecanismos subyacentes.....</i>	<i>35</i>
<i>Intervenciones con entrenamiento de fuerza.....</i>	<i>38</i>
<i>Entrenamiento multicomponente y mecanismos subyacentes.....</i>	<i>38</i>
<i>Entrenamiento de velocidad de reacción</i>	<i>40</i>
<i>Exergames</i>	<i>42</i>
<i>Ejercicios Cuerpo-Mente y mecanismos subyacentes.....</i>	<i>43</i>
<i>Tai-Chi.....</i>	<i>43</i>
<i>Yoga.....</i>	<i>45</i>
SÍNTESIS FINAL SOBRE ESTE EPÍGRAFE.....	45
Ejercicio Físico en Enfermedad de Parkinson	47
CONCEPTUALIZACIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN DEL PARKINSON.....	47
MANIFESTACIONES CARDINALES.....	53
<i>Temblor en reposo</i>	<i>53</i>
<i>Rigidez</i>	<i>53</i>
<i>Bradicinesia</i>	<i>54</i>
<i>Inestabilidad postural y desordenes de la marcha</i>	<i>55</i>
SÍNTOMAS NO MOTORES.....	57
MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS Y COGNITIVAS.....	59
EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	61
<i>La escala de Hoehn y Yahr (H&Y).....</i>	<i>63</i>
<i>Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)</i>	<i>64</i>
FACTORES DE RIESGO.....	65
TERAPIA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON	68
<i>Terapia farmacológica.....</i>	<i>68</i>
<i>Intervenciones Quirúrgicas.....</i>	<i>72</i>

EJERCICIO FÍSICO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON	75
<i>Tipos de ejercicio</i>	76
<i>Ejercicio aeróbico.....</i>	81
<i>Entrenamiento de fuerza</i>	88
<i>Entrenamiento multicomponente.....</i>	94
<i>Señales sensoriales y ejercicio físico en enfermedad de Parkinson</i>	98
<i>Señales sensoriales auditivas</i>	100
<i>Señales sensoriales visuales.....</i>	104
<i>Reflexiones sintetizadas sobre señales sensoriales y enfermedad de Parkinson.....</i>	105
SALUD MÓVIL (mHealth).....	106
SISTEMA NEUROMO	110
<i>Origen.....</i>	110
<i>Características de los dispositivos</i>	111
<i>Mejoras implementadas en NeuroMo.....</i>	113
<i>Características del entrenamiento.....</i>	116
II. OBJETIVOS DE LA TESIS	119
OBJETIVOS GENERALES.....	120
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	120
III. CUERPO DE LA TESIS	121
Capítulo 1: Estudio piloto de los efectos del entrenamiento individualizado de tareas duales en el hogar mediante tecnología sanitaria móvil en personas con demencia	122
Capítulo 2: Efectos del entrenamiento de señales reactivas en el hogar sobre el rendimiento motor en personas con enfermedad de Parkinson implementado con un sistema de salud móvil.....	143
IV. DISCUSIÓN	162
<i>Limitaciones</i>	167
V. CONCLUSIONES.....	169
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	171
VII. ANEXOS.....	216

Índice de Tablas

Tabla 1. Principales pruebas motoras en deterioro cognitivo y demencia. Elaboración propia	20
Tabla 2. Selección de estudios sobre factores de riesgo vinculados a la inactividad física. Livingston et al. (2020). Elaboración propia.....	26
Tabla 3. Relación de artículos con mejoras significativas en variables cognitivas con entrenamiento aeróbico. Elaboración propia	34
Tabla 4. Relación de artículos con mejoras significativas en variables cognitivas con entrenamiento de fuerza. Elaboración propia	38
Tabla 5. Relación de artículos con mejoras significativas en variables cognitivas con entrenamiento multicomponente. Elaboración propia	40
Tabla 6. Relación de artículos con mejoras significativas y no significativas en variables cognitivas con Tai-Chi. Jasim et al. (2023). Elaboración propia	44
Tabla 7. Síntomas de la enfermedad de Parkinson. Jahanshahi & Marsden (1988).....	50
Tabla 8. Síntomas no motores más frecuentes. Pont-Sunyer et al. (2015). Elaboración propia	57
Tabla 9. Batería de pruebas para la definición de subtipos en enfermedad de Parkinson. Fereshtehnejad et al. (2015). Elaboración Propia.....	62
Tabla 10. Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS). Goetz et al. (2008). Elaboración propia	65
Tabla 11. Nuevas formulaciones de la levodopa. Jost et al. (2023); Soileau et al. (2022); LeWitt et al. (2023); Wang & Shih (2023). Modificado de Obeso et al. (2017). Elaboración propia.....	72
Tabla 12. Recomendaciones de diferentes tipos ejercicios en Enfermedad de Parkinson. Modificado de Gosselink (2023). Elaboración propia	80
Tabla 13. Escala de Percepción del Esfuerzo (RPE). Modificado de Meldrum (2023)	82
Tabla 14. Resumen de los principales hallazgos de los beneficios del ejercicio aeróbico en Enfermedad de Parkinson según su nivel de evidencia. (Padilha et al. 2023). Elaboración propia	85
Tabla 15. Resumen de los principales hallazgos de los beneficios del entrenamiento de fuerza en Enfermedad de Parkinson según su nivel de evidencia. (Padilha et al., 2023). Elaboración propia.	91
Tabla 16. Resumen de los principales hallazgos de los beneficios del entrenamiento multicomponente en Enfermedad de Parkinson según su nivel de evidencia. (Padilha et al., 2023). Elaboración propia.	95
Tabla 17. Revisión sobre señales sensoriales auditivas y enfermedad de Parkinson. Modificado de Gómez-González et al. (2019)	102
Tabla 18. Revisión sobre señales sensoriales visuales y enfermedad de Parkinson. Elaboración propia	105

Índice de Figuras

Figura 1. Interacción genética-estilo de vida-ambiente. Modificado de Lin et al. (2017)	23
Figura 2. Clasificación de los tipos de ejercicio. Huang et al. (2022). Elaboración propia	30
Figura 3. Principales áreas cerebrales relacionadas con la enfermedad de Parkinson. Loued- Khenissi & Preuschoff (2015)	49
Figura 4. Los ganglios basales. BINCA GLOBAL (2023)	51
Figura 5. Modelo de los ganglios de la base. (Parent et al., 2000).	52
Figura 6. Tipos de ejercicio. Modificado de Fundación. Meldrum (2023). Elaboración propia ..	76
Figura 7. “El cocktail de ejercicio físico en enfermedad de Parkinson”. Modificado de Meldrum (2023). Elaboración propia.....	77
Figura 8. Tipos de ejercicio físico en Enfermedad de Parkinson. Elaboración propia.....	81
Figura 9. Los dispositivos multisensoriales (rocas). Fuente: http://www.A-Champs.com (Fecha último acceso: 30-06-2024).....	111
Figura 10. Dimensiones de los dispositivos. http://www.A-Champs.com (Fecha último acceso: 30-06-2024) - Elaboración propia	112
Figura 11. Ejemplo de visualización de resultados en tiempo real ROXPro. Elaboración propia	113
Figura 12. Comparativa de interfaces entre ROXPro (izquierda) y NeuroMo (derecha). Elaboración propia	114
Figura 13. Ejemplo de personalización de la tarea en NeuroMo. Elaboración propia	115
Figura 14. Ejemplos de tareas en sedestación. Elaboración propia.....	117
Figura 15. Diferentes disposiciones de las rocas. Elaboración propia	118
Figura 16. Ejemplos de tareas en posición de bipedestación. Elaboración propia.....	118

I. INTRODUCCIÓN GENERAL

Ejercicio Físico en Demencia

CONCEPTUALIZACIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN DE LA DEMENCIA

El término demencia proviene de la raíz latina “*demens*”, que significa “estar fuera de la mente” o “locura”. De acuerdo con Assal (2019), es un término que ya se utilizaba desde el siglo XIII y que finalmente apareció en algunos textos de la comunidad médica en el siglo XVIII, concretamente en el Diccionario Físico de Blanchard (1726). No obstante, si nos ceñimos a su traducción literal de “locura”, otro autor como Valentí (2012) señala que ya se empleó por primera vez en la obra *De Rerum Natura*, de Titus Lucrecius, en el siglo I antes de Cristo, y que aparece, por primera vez en un contexto médico, en la *Encyclopaedia de Celsus* de ese mismo siglo.

El significado de la demencia, por tanto, en base a los textos mencionados, sería la extinción de la imaginación y el juicio. Considero importante recalcar que la esperanza de vida durante este periodo se estimaba en torno a los 30 años de edad, por lo que algunas personalidades como Cicerón, en su libro reeditado *De Senectute* (Roche, 2021), infirió que la pérdida de memoria era consecuencia de una enfermedad ajena al propio envejecimiento. De hecho, cualquier otra discapacidad intelectual (como la definiríamos en nuestro tiempo) era catalogada como demencia, incluyendo los trastornos de conducta.

Previamente, en el Antiguo Egipto, ya había sido reconocido el deterioro cognitivo en la ancianidad (Berchtold y Cotman, 1998; Halpert, 1983) y también tenemos vestigios literarios del periodo greco-romano sobre este hecho. Tanto es así que en el estamento médico se considera a Pitágoras (siglos VI-V a.C.) como pionero en la descripción del período de la vida en el que hay una regresión de las capacidades mentales el cual denominó “*senium*”, del que deriva el término “senil”, descrito como el “*retorno a la imbecilidad de la primera época de la infancia*” (Assal, 2019). Esto acabó desembocando en las Leyes de Solón (siglo V a.C.) en las que se incluía como elemento a considerar en los procedimientos legales y testamentarios vinculados a las personas que padecían esta condición (Berchtold y Cotman, 1998). Otras personalidades de este periodo como Platón o Hipócrates (siglos V-VI a.C.), afirmaban que el declive cognitivo era una consecuencia inevitable debido a la fragilidad del cerebro que acabaría volviéndose frío y seco, con la consiguiente predisposición a la pérdida de facultades mentales.

Periodos posteriores, con la hegemonía del cristianismo (Edad Media, siglos V-XV) y su prohibición de las autopsias, el interés de la comunidad médica europea del momento en el cerebro y sus males poco a poco fue decreciendo. De hecho, aunque intelectuales de la época como Roger Bacon (siglo XIII) habían vuelto a poner el foco de atención en la senilidad (Allen, 2023), no fue hasta el siglo XVII, con Thomas Willis como protagonista de la neurología (a la que definió como “la doctrina de los nervios”), quién describió a pacientes con deterioro cognitivo progresivo acompañado de déficit focal, y especificó que en ocasiones podría haber recuperación o resolución parcial. También fue de los precursores en la diferenciación etiológica de patologías cerebrales como la epilepsia severa, los accidentes cerebrovasculares o el retraso mental congénito, entre otras (Willis, 1977). Quizá sea menester puntualizar en este período histórico que Shakespeare (siglo XVII) parece que detalló con bastante precisión en uno de sus poemas la condición de la demencia:

“Temo que no estoy en mi mente perfecta. Me parece que debería conocerte a ti y a este hombre; sin embargo, tengo dudas, porque soy principalmente ignorante. ¿Qué lugar es este? Y toda la habilidad que tengo no recuerda estas prendas; ni sé dónde me alojé anoche.” (El Rey Lear, Acto 4, Escena 7. Shakespeare (1604) en Instituto Shakespeare (2005)).

La demencia se identificó como trastorno cognitivo a finales del siglo XVIII como ya he mencionado, en la Enciclopedia Francesa de Diderot y d’Alembert en 1754, como una condición que podía afectar a cualquier grupo de edad, no exclusivamente a los ancianos, y podía causar incompetencia conductual y psicosocial, que tenía consideración crónica y no necesariamente irreversible, y podía complicar tanto las condiciones psiquiátricas como las neurológicas (Assal, 2019).

Sin embargo, no es hasta el siglo XIX que la demencia es reconocida universalmente a nivel médico, donde el término apareció en un libro de texto de Benjamin Rush (Rush, 1968) y ya fue aceptada internacionalmente. Hasta entonces a quienes la padecían se les encerraba en prisión y vivían en unas condiciones deplorables (Schwab y Rex, 1971). Philip Pinel (1806) es considerado el pionero en materia de memoria (donde se incluye la amnesia anterógrada: memorias antiguas relativamente preservadas en comparación con las recientes; lo que desembocaría en la conocida ley de Ribot) e insistió en la falta de juicio, la pérdida de memoria, la agitación y la rápida progresión (Berrios, 2005; Pinel, 1968). Durante este siglo se especificaron, diferenciaron y clasificaron algunas de las causas que podrían desembocar en

demencia, que, a la postre, muchas de ellas serían desmentidas por la comunidad científica (Assal, 2019).

Durante el siglo XIX se definió la atrofia cortical (Wilks, 1864) que, en un primer momento, fue relacionada con el alcoholismo y con la sífilis, pero que después se asoció con demencia senil. Tanto es así que se relacionaba la sífilis con el 10% de los casos de demencia e hizo que esta condición volviera a llamar mucho la atención de la comunidad médica.

Debido a los avances científicos en materia de histología, el siglo XX supuso una mejora en la etiología de la demencia a través de las técnicas que permitían visualizar el córtex con mayor precisión (Assal, 2019). Uno de los máximos representantes de este período es Alois Alzheimer quien, al observar el cerebro de una mujer joven con demencia de inicio temprano, descubrió que presentaba ovillos y placas neurofibrilares dentro (Alzheimer, 1905). Tras este proceso hubo bastantes idas y venidas sobre este tema al encontrar, años después en un estudio, estas placas y ovillos en el 80% de pacientes sin demencia mayores de 65 años de edad (Gellerstedt, 1933), lo que sugería que podría no ser el principal hecho diferenciador en la demencia.

Si bien durante todos estos años apenas había diferenciación entre los tipos de demencia, aunque se sabían matices diferenciadores, en 1995 se propuso hacer una subcategoría que remarcará la demencia vascular, que solía sobrevenir tras un infarto, y que sería denominada como deterioro cognitivo leve o deterioro cognitivo vascular no demente (Bowler y Hachinski, 1995). La demencia vascular y el Alzheimer conforman el 80% del total de los casos de demencia (Rocca et al., 2010).

Otro de los subtipos más definidos y diagnosticados en las últimas décadas, la demencia frontotemporal, también sufrió cambios en su definición y diagnóstico a medida que se profundizaba en su estudio, como puede parecer lógico. Esto se hizo, esencialmente, para aclarar que no se trataba de la enfermedad de Alzheimer (Bhrun, 1987). De este modo, el término fue introducido en los años 80 por dos grupos de investigación diferentes, uno en Suecia y otro en Gran Bretaña (Neary et al., 1988), y ambos publicaron los criterios para su diagnóstico en 1994. Estos criterios fueron puntualizados 4 años después para que la degeneración del lóbulo frontotemporal incluyese la demencia frontotemporal, la afasia progresiva no fluida y la demencia senil (Neary et al. 1998). La demencia frontotemporal ha ido, a su vez, subdividiéndose en subgrupos que incluyen síndromes con signos motores como la enfermedad de la neurona motora, y el síndromes de parálisis corticobasal y supranuclear, entre otros (Assal, 2019).

El último de los subgrupos más conocidos, la demencia de cuerpos de Lewy es un trastorno cerebral que suele ocasionar alteraciones en el pensamiento, el movimiento, la conducta y el estado de ánimo y alucinaciones visuales (Lewy, 1912). Presenta mucha vinculación con la enfermedad de Parkinson, que veremos en epígrafes posteriores, por la acumulación de depósitos anormales de la proteína llamada alfa-sinucleína (Goker-Alpan, 2010).

Actualmente, las estimaciones mundiales de prevalencia de demencia son de hasta el 7% de las personas mayores de 65 años, con una prevalencia ligeramente mayor (8-10%) en los países desarrollados debido a una esperanza de vida más larga y, probablemente a factores ambientales (Huang et al., 2022). La demencia, haciendo un ejercicio de síntesis, sería cualquier trastorno en el que una disminución significativa del nivel cognitivo anterior provoca interferencia en el funcionamiento, ya sea doméstico o social (Prince et al., 2013). Generalmente, no debe de considerarse como una enfermedad específica en sí, sino como un síndrome adquirido, con múltiples causas posibles. Por ejemplo, el síndrome de demencia de deterioro progresivo del lenguaje puede ser causado por diversas enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer, un tumor en la corteza del lenguaje o la degeneración del lóbulo frontotemporal (Gale et al., 2020).

La mayoría de las demencias en las personas mayores son causadas por algún grado de neurodegeneración. Las demencias degenerativas más comunes en los ancianos, por tanto, son la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia vascular, la degeneración del lóbulo frontotemporal y la enfermedad de Parkinson.

La evaluación inicial y el diagnóstico de la demencia deben incluir al menos los siguientes cuatro elementos:

1. Historia clínica exhaustiva.
2. Examen neurológico, con énfasis en la evaluación del estado mental.
3. Laboratorios selectivos para detectar sustancias metabólicas/ anomalías fisiológicas (p. ej., química básica, panel de tiroides, B12 o niveles de vitamina D).
4. Exploración cerebral estructural, siendo preferible la resonancia magnética a la tomografía computarizada siempre que sea posible.

En ciertos pacientes, se justifica el envío de estudios serológicos como anticuerpo antinuclear, velocidad de sedimentación globular, anticuerpo treponémico pallidum y/o análisis de enfermedades venéreas, VIH-ab y detección de metales pesados (Gale et al., 2020).

Evaluación cognitiva y motora

Un examen detallado del estado mental debe evaluar múltiples dominios de la función mental, incluida la atención básica, la memoria, las habilidades visoespaciales, la función ejecutiva y la aptitud socio-conductual. El *Mini-Mental Status Exam* de 30 puntos (Folstein et al., 1975) es una de las herramientas útiles para detectar y evaluar la gravedad de la demencia, aunque probablemente sea menos informativo en algunas poblaciones, como los ancianos con alto rendimiento y aquellos con baja educación formal. Otras pruebas, como la Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA), ofrecen una evaluación más amplia de los dominios cognitivos y pueden ser más sensibles que el *Mini-Mental* para la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas (Nasreddine et al., 2005). En los casos en que las pruebas de detección o la impresión clínica sean equívocas, pueden resultar útiles pruebas adicionales, incluida una evaluación neuropsicológica (Trzepacz, et al., 2015).

Sumado a los test cognitivos, cada vez cobran mayor importancia los estudios actuales centrados en localizar posibles marcadores clínicos, como los déficits de las funciones olfativa, sensorial y motora, ya que estos tres dominios se ven gravemente afectados durante el progreso del deterioro cognitivo y, especialmente, en enfermedad de Alzheimer (Albers et al., 2013). El deterioro motor en la demencia empeora a lo largo de la enfermedad, además de desarrollarse años antes de cualquier deterioro cognitivo. Además, los resultados sugieren que el deterioro motor es un predictor potencial del deterioro cognitivo leve cuando se compara con personas de la misma edad sin deterioro cognitivo (Kluger et al., 1997). Las investigaciones analizadas han demostrado que las funciones motoras finas y complejas están deterioradas en personas con deterioro cognitivo leve, mientras que la función motora gruesa está gravemente afectada en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por tanto, la función motora gruesa se ha convertido en un marcador clínico viable de la demencia (Schonfeld et al., 2021).

Para evaluar la función motora, me gustaría destacar algunas de las pruebas más empleadas en la literatura científica (tabla 1):

Tabla 1. Principales pruebas motoras en deterioro cognitivo y demencia. Elaboración propia

Fuerza de agarre	Test realizado comúnmente con dinamómetros realizando 2 agarres con la máxima fuerza posible por cada lado.
Parámetros de la marcha	Pruebas con distintos protocolos que varían desde ser realizados en tapiz rodante (con y sin sujeción), en el suelo de un laboratorio o en pistas exteriores.
Dobles tareas durante la marcha	Similar al anterior, pero solicitando a los pacientes que ejecuten alguna tarea cognitiva que implique fluidez verbal o cálculo matemático, como restar o enumerar objetos o animales.
Timed up and go (TUG)	Prueba consistente en hacer que la persona se levante sin apoyos, camine 3 metros, de la vuelta y se vuelva a sentar lo más rápidamente posible caminando.
Pruebas de equilibrio	Basadas en la reducción de la base de sustentación, cerrar los ojos o mantener equilibrio monopodal.

Profundizando en las pruebas mostradas en la tabla 1, el análisis de la fuerza de agarre se realiza en esta población porque se demostró que en sujetos sin demencia y con mano derecha dominante, la fuerza de agarre del lado derecho es significativamente mayor que la fuerza de agarre del lado izquierdo (Peterson et al., 1989). Sin embargo, de acuerdo con una revisión bibliográfica, en pacientes con demencia no se han encontrado diferencias significativas entre la destreza manual y la fuerza de agarre (Schonfeld et al., 2021). No obstante, otros estudios recientes también han indicado que la fuerza de prensión manual es un marcador emergente de la salud cerebral y el deterioro cognitivo que representa correlación de la medida de la función neuronal (Carson, 2018; Gatz et al., 2010). Por ejemplo, una menor fuerza de prensión manual se ha asociado con deterioro cognitivo, atrofia del hipocampo y lesiones de la sustancia blanca tanto en la población general como en la clínica. Este desequilibrio en la capacidad motora superior conduce a una disminución de la fuerza y, por lo tanto, a una disminución de las actividades de la vida diaria como bañarse, comer, vestirse, arreglarse e higiene personal. A la hora de analizar esta variable es importante tener en cuenta que se estima que el 90% de los humanos son diestros y un 10% zurdos (Güntürkün et al., 2020). En resumen, una menor fuerza de prensión manual se asoció con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad por demencia por todas las causas, independientemente de una amplia gama de factores

sociodemográficos, de salud y conductuales, y fue consistente entre los subgrupos de participantes (Esteban-Cornejo et al., 2022).

De manera análoga al desequilibrio motor del miembro superior, la capacidad motora inferior puede verse afectada de manera similar por el proceso de demencia. La corteza motora primaria izquierda es responsable de gran parte del dominio motor derecho, no solo controla la fuerza de agarre sino también la fuerza de las extremidades inferiores. El deterioro lateral de la corteza motora primaria puede provocar caídas crónicas, pérdida de deambulación, necesidad de equipo de apoyo, aumento de la demanda de energía y problemas generales relacionados con la fatiga. En concreto, las caídas crónicas se han documentado como una secuela grave en la demencia que conlleva una alta morbilidad (Schonfeld et al., 2021).

Las variables de la marcha se han considerado factores importantes relacionados con la salud mental entre las personas mayores (Quan et al., 2017). Aunque algunos estudios encuentran asociaciones significativas entre los parámetros de la marcha y el deterioro cognitivo (Assayag et al., 2015; Marquis et al., 2002; Verghese et al., 2007; Wang et al., 2006) otros no, pero se observaba cierta tendencia (Atkinson et al., 2005; Gray et al., 2013; Verghese et al., 2013; Abbott et al., 2004). Sin embargo, en un meta-análisis sobre el tema basado en estudios longitudinales, se concluye que existe evidencia que respalda que un ritmo de caminata lento o disminuido se asocia significativamente con el riesgo de deterioro cognitivo y demencia entre las poblaciones de edad avanzada (Quan et al., 2017). Teniendo en cuenta sus características de seguridad, rentabilidad y facilidad de prueba e interpretación, las pruebas de marcha pueden ser un indicador eficaz del desarrollo de deterioro cognitivo y demencia en personas mayores.

En cuanto a los protocolos, suelen centrarse en medir la velocidad preferida de marcha y la velocidad máxima, sin tener en cuenta otras variables como la amplitud del paso o el ritmo. Del mismo modo, las dobles tareas se suelen valorar tanto en tapiz rodante como en suelo (Li et al., 2023). De hecho, el rendimiento en las dobles tareas durante la marcha es uno de los principales objetivos y resultados de la rehabilitación para personas con trastornos neurológicos (Eplummer & Eskes, 2015). Esto no es sorprendente dada la relevancia de esta doble tarea para la deambulación diaria del individuo y, por tanto, su autonomía motora e integración en la sociedad (Roos et al., 2012). Además, la atención dividida (la capacidad de responder a múltiples estímulos simultáneamente) suele verse más afectada que otros dominios, como la atención sostenida (Fritz et al., 2015).

Timed Up & Go está bien establecido para la evaluación de la marcha, el equilibrio y la movilidad. No sufre ninguna alteración en base a la superficie o suelo en adultos mayores sanos

(Herman et al., 2015) y se ha demostrado que posee buena confiabilidad para personas con y sin discapacidades a lo largo de la vida (Christopher et al., 2021). Sin embargo, aunque algunos estudios parecen indicar que por sí solo no parece ser un buen predictor de deterioro cognitivo (Åberg et al., 2023), otros encontraron correlación directa (Lee et al., 2022). No obstante, si se añade una doble tarea de palabras/parámetros de tiempo al TUG se ha visto que tiene un potencial elevado como herramienta rentable para la evaluación del riesgo de iniciación a la demencia, útiles para fines clínicos y de investigación (Åberg et al., 2023).

El equilibrio y la postura pueden evaluarse mediante escalas como la escala de equilibrio de Berg (BBS), el ya mencionado TUG, o medirse mediante plataformas de fuerza. Estos instrumentos evalúan diferentes tareas de control postural, incluidas estrategias sensoriales, estabilidad, alineación postural y ajustes posturales anticipados. Entre estos instrumentos, el BBS es ampliamente utilizado (Lima et al., 2018) porque es rápido de aplicar (15 minutos), requiere pocos materiales y abarca otras pruebas, como equilibrio y postura monopodal y el alcance funcional. En personas con deterioro cognitivo se han reportado una mayor susceptibilidad a las caídas y esto se relaciona directamente con el poco control del equilibrio (Kuan et al., 2021).

FACTORES DE RIESGO EN DEMENCIA

Se estima que hasta un tercio de todos los casos de demencia en el mundo podrían ser atribuibles a factores de riesgo modificables (Lin et al., 2017; Pastor et al., 2022; Huang et al., 2022). Como elemento que apela a la curiosidad y a la reflexión, estos factores de riesgo son muy similares a los que se presentan en enfermedad cardiovascular y en enfermedad cerebrovascular (Alty et al., 2020), lo cual podría ponernos sobre la pista de que el elemento aeróbico, potenciado a través del ejercicio físico, tiene una influencia directa en la oxigenación de los tejidos y, por tanto, en la salud cerebral.

Ya hemos mencionado anteriormente que el envejecimiento es el mayor factor de riesgo en demencia, pero también es importante recalcar que la demencia no es una parte inevitable del envejecimiento (Carone et al., 2014; Niu et al., 2017). De hecho, adultos mayores que son activos físicamente, que apenas beben alcohol (o lo hacen con moderación), que no

fuman y que mantienen una dieta equilibrada y saludable presentan un riesgo muy bajo de padecer demencia (Anstey et al., 2009; Blondell et al., 2014; Cao et al., 2016).

La genética es el punto de partida de cada nueva vida. Sin embargo, el peso de nuestros genes en el desarrollo de muchas enfermedades podría ser drásticamente reducido si se lleva un estilo de vida saludable (Zhang et al., 2020). Este estilo de vida incluye actividad física, alimentación equilibrada, descanso, socialización y trabajo cognitivo. Esto se explica porque la aparición y progresión de las enfermedades surge de la combinación de nuestros genes, el estilo de vida y los factores ambientales (Lin et al., 2017). Podemos evidenciar este hecho en un estudio conducido en casi 200.000 personas en el Reino Unido donde encontraron que ese estilo de vida saludable se asoció con una incidencia reducida de demencia en todos los grupos, incluidos aquellos que tenían un riesgo genético mayor de padecerla de hasta un 32% (Lourida et al., 2019).

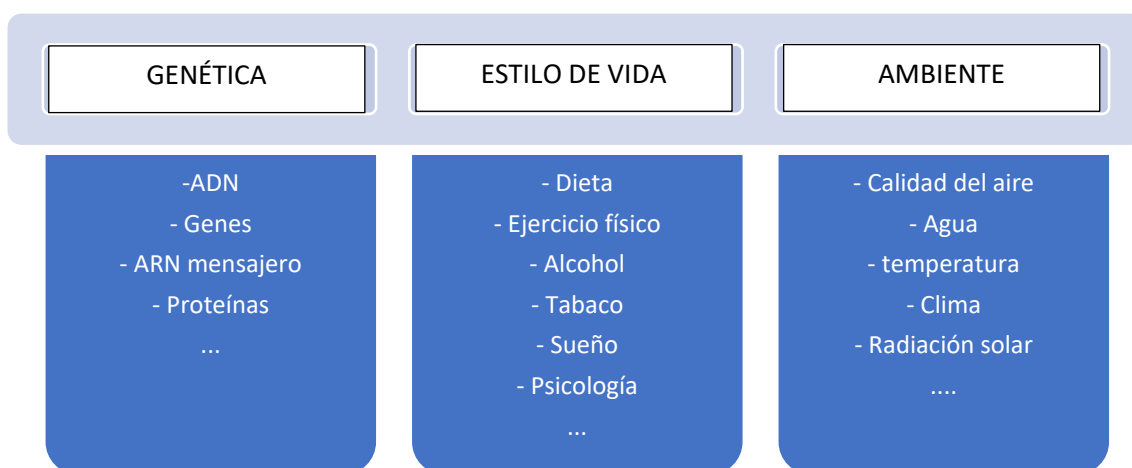


Figura 1. Interacción genética-estilo de vida-ambiente. Modificado de Lin et al. (2017)

Por tanto, como podemos observar en la Figura 1, los principales factores de riesgo se podrían resumir en consumo de tabaco, dieta equilibrada, alcoholismo, sueño-descanso, salud mental y la falta de ejercicio físico. Precisamente sobre el ejercicio es sobre el que vamos a centrar nuestra atención en el siguiente apartado.

ACTIVIDAD FÍSICA Y DEMENCIA

La actividad física desempeña un papel crucial en la prevención y ralentización del deterioro cognitivo y la demencia. Tanto es así que el principal factor de riesgo modificable es la inactividad física (Pastor et al., 2022; Lin et al., 2017; Alty et al., 2020, Huang et al., 2022). Existe mucha evidencia científica de que aumentar la actividad física general, y el ejercicio físico en particular, en personas adultas sanas se asocia directamente con una reducción del riesgo de padecer demencia (Huang et al., 2020; Livingston et al., 2020; WHO, 2016).

Rush (1962), quien describió un caso de demencia, como mencioné en el apartado de contextualización, ya sugirió tratamientos para mejorar la memoria, donde se incluía el ejercicio físico, pero también señalaba otros aspectos modificables de su vida como sangrías, purgas, cambios en la dieta (ampollas, pimienta de Java, semillas de cardamomo, lavanda y romero o clavo), baños fríos y clima frío.

Antes de continuar con esta revisión, es importante puntualizar que, aunque en ocasiones se emplean ambos términos de manera indistinta, la actividad física (AF) y el ejercicio físico (EF) no significan exactamente lo mismo. La AF se define como “cualquier movimiento realizado por el sistema musculoesquelético que conlleva un gasto energético por encima del gasto metabólico basal” (Pastor et al., 2022), esto incluye cualquier actividad de la vida diaria como hacer las tareas del hogar, lavar el coche o salir de compras, por ejemplo. Por otro lado, el EF se define como “cualquier AF que está planificada, estructurada y repetitiva” (Caspersen et al., 1985) y que se realiza con el fin de mejorar de algún parámetro vinculado a la condición física o fitness. Bajo esta definición suele englobarse también el término entrenamiento, sin embargo, el sutil matiz que diferencia al EF y el entrenamiento sería el hecho de que este último forma parte de un estilo de vida y consiste en sesiones de EF (tal cual las hemos definido) integradas y periodizadas con ajustes progresivos de cargas con el fin de buscar adaptaciones/mejoras continuas. De este modo, y para poder entender el análisis que se va a hacer sobre este tema, muchos autores, especialmente personal médico, recomiendan aumentar las actividades de su vida diaria en aras de aumentar sus niveles de AF, especialmente cuando hay personas que no se sienten atraídas (o a veces incluso les genera rechazo) hacia la rutinización del ejercicio físico (Alty et al., 2019).

Las recomendaciones oficiales de AF que proporciona la Organización Mundial de la Salud para adultos mayores consisten en 150 minutos de actividad física moderada a la semana (lo que podría conseguirse con 2 actividades al día de al menos 10 minutos, como caminar, ir en

bicicleta o pasear a la mascota) y 75 minutos de actividad física vigorosa (que podría consistir en 2 sesiones de entrenamiento de fuerza a la semana) (WHO, 2019). No obstante, de acuerdo con otras instituciones como la UK Chief Medical officers' guidelines on physical activity (2019), “cualquier cantidad mínima de actividad física ya provee beneficios a nivel de salud”.

Aunque sepamos que el ejercicio es medicina, las dosis recomendadas deberían de considerar las cargas externas (variables relacionadas con el ejercicio que veremos más adelante) y las internas (relativas a las respuestas agudas al ejercicio) que están completamente influenciadas por factores genéticos, personales, funcionales y psicosociales y los factores ambientales ya mencionados en el apartado anterior (Izquierdo et al., 2021).

Sin embargo, mantener la adherencia hacia los programas de ejercicio, por muchos beneficios que se puedan comprobar empíricamente por los pacientes, sigue siendo la principal barrera para muchas personas, especialmente para adultos mayores (Lipardo & Tsang, 2018). Pero, además, si presentan deterioro cognitivo leve, se han encontrado otros obstáculos como son los de aprender nuevas rutinas y recordar como ejecutar los ejercicios de manera precisa (Logson et al., 2009; Huang et al., 2022). Este tema será tratado, más adelante, en el epígrafe sobre salud móvil.

Influencia de la actividad física y el ejercicio físico en el deterioro cognitivo

De este modo, la evidencia científica, a través de meta-análisis y estudios observacionales prospectivos, nos remarca que los adultos que son físicamente activos y con un nivel de cognición “normal” (esto quiere decir sin patología previa diagnosticada), tienen menos probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo o demencia, en comparación con las personas adultas inactivas (Hamer y Chida, 2009; Huang et al., 2022; Sofi et al., 2011; Stephen et al., 2017). Como muestra, algunos datos de estudios relevantes seleccionados:

Tabla 2. Selección de estudios sobre factores de riesgo vinculados a la inactividad física. Livingston et al. (2020). Elaboración propia

Estudio	Muestra	Riesgo
Hamer y Chida (2009)	164.000	0.72 (95% CI 0.6-0.86)
Sofi et al. (2011)	33.000	0.62 (95% CI 0.54-0.7)
Zotcheva et al. (2018)	28.916	0.80 (95% CI 0.6–1.1)
Kivimäki et al. (2019)	404.840	1.40 (95% CI 1.2–1.7) demencia 1.40 (95% CI 1.1–1.7) Alzheimer

La tabla 2 trata de ejemplificar con sus 3 primeros estudios que, de toda la población estudiada, aquellas personas que eran físicamente activas presentaban un riesgo muy reducido de padecer deterioro cognitivo y demencia (en todos sus tipos). Mientras que el último estudio presenta los porcentajes vinculados a aquellas personas físicamente inactivas que acabaron siendo diagnosticadas con demencia, en primer lugar, y con Alzheimer específicamente, en segundo lugar.

Livingston et al. (2020) publicaron resultados de varios meta-análisis conducidos por ellos mismos en los que trataron de cuantificar la “dosis” de ejercicio mínima a la que se pueden observar beneficios cognitivos. El primero incluyó 39 estudios aleatorizados donde investigaron ejercicio físico moderado o vigoroso que duraba entre 45 y 60 minutos por sesión en adultos mayores de 65 años con capacidades cognitivas “normales”. Los resultados mostraron una mejora cognitiva global (0.3, 95% CI 0.2-0.4) en entrenamiento de fuerza moderado o vigoroso (13 estudios), o en ejercicio aeróbico (18 estudios), sin diferencias significativas entre ellos, pero sin ningún tipo de efecto en actividades como el yoga (Northey et al. 2018).

Un segundo meta-análisis de nuevo con estudios clínicos aleatorizados, esta vez con personas con deterioro cognitivo leve, mejoraron la capacidad cognitiva global del grupo intervención (0.3, 95% CI 0.1-0.5) encontrando que el ejercicio aeróbico aumentaba ese efecto visto (0.6, 95% CI 0.5-0.6) (Song et al., 2018).

El último meta-análisis, por el contrario, concluyó que no había un efecto significativo del ejercicio en la reducción de la demencia o el deterioro cognitivo leve. La muestra fue de 2.878 participantes con una base cognitiva “normal”. En 4 de los 5 estudios analizados en dicho meta-análisis, la intervención con ejercicio duró 12 meses; en el otro duró 24 meses. Tras el análisis, los resultados mostraron que la incidencia de demencia fue un 3,7% (n=949) para las personas que hacían ejercicio y 6,1% (n=1.017) para el grupo control (de Souto et al., 2018). Sin embargo, otros autores consideraron que dicho estudio carecía de solidez en sus conclusiones (Livingston et al., 2020).

El ejercicio, por tanto, se presenta como una terapia no farmacológica muy prometedora, que juega un papel relevante en la prevención del deterioro de la capacidad cognitiva, y que mejora la calidad de vida de los pacientes que ya padecen deterioro cognitivo (de Souto et al., 2018; Huang et al., 2020; Huang et al., 2022; Song et al., 2018). A las ya mencionadas mejoras relacionadas con la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo, hay que añadir el mantenimiento de las actividades de la vida diaria y los síntomas relacionados con aspectos neuropsiquiátricos (Lagoni et al., 2019; Mollinedo Cardalda et al., 2019). Estos efectos se verán desarrollados en el apartado de mecanismos subyacentes más adelante.

En cuanto a la cuantificación y programación de las cargas de entrenamiento, el volumen de dosis de AF o EF representa la interacción de tres factores: frecuencia (cuántos días), intensidad (cómo de duro) y duración (cuánto tiempo). La frecuencia representa el número de sesiones de ejercicio diarias, semanales o mensuales, mientras que la duración refleja la cantidad de exposición al ejercicio por sesión (Carrick-Ranson et al., 2022). Si bien la frecuencia y la duración se definen fácilmente, el componente de intensidad es más complicado debido a varios sistemas de clasificación diferentes. La intensidad del EF puede ser dada en términos absolutos, como el coste metabólico total del ejercicio, o en términos relativos, como algún porcentaje en función de la capacidad máxima medible (Wasfy & Baggish, 2016). A este respecto, Pastor et al. (2022) aseguran que actualmente hay una absoluta falta de conocimiento sobre la frecuencia de entrenamiento idónea.

Los índices objetivos de intensidad del ejercicio comúnmente referidos en la literatura son el Unidad Metabólica de Reposo (MET) y los porcentajes basados en el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}), frecuencia cardíaca máxima (FCmax) o fuerza máxima (FM) de una repetición. Los índices subjetivos de intensidad del ejercicio comúnmente utilizados incluyen la tasa de esfuerzo percibido (RPE), que implica una calificación somática del esfuerzo, y la prueba del habla, que mide la comodidad al hablar durante el ejercicio (Carrick-Ranson et al., 2022; Osawa et al., 2021).

Teniendo en cuenta esto, al realizar esta tesis me he encontrado con diferentes maneras de cuantificar o clasificar los entrenamientos y, por tanto, aumenta la dificultad a la hora de encontrar parámetros 100% fiables. Esto es debido, sin duda, a la gran heterogeneidad de personal que diseña y planifica los entrenamientos que no pertenece al mundo de las ciencias de la actividad física y del deporte, como enfermeras, fisioterapeutas o médicos. No obstante,

en los próximos apartados trataré de aportar aquellas variables que gozan de mayor aceptación o, al menos, que han sido más utilizadas en los protocolos de entrenamiento.

Por último, conviene recordar que existe abundante evidencia científica sobre los beneficios del EF en cuanto a la mejora de la función cognitiva ya sea realizado de manera aguda (puntual) (Herold et al., 2019; Chang et al., 2012; Pontifex et al., 2019; Soga et al., 2018; Stillman et al., 2016; Stillman et al., 2020) o crónica (Herold et al., 2019; Soga et al., 2018; Stillman et al., 2016; Stillman et al., 2020; Landrigan et al., 2020; Ludyga et al., 2020).

Tipos de ejercicio físico

El tipo de EF es un factor importante a tener en cuenta cuando los profesionales prescriben ejercicio como medida de prevención o ralentización del deterioro cognitivo (Barha et al., 2017). Uno de los principales motivos aducidos por la literatura científica de emplear EF como intervención en adultos mayores, tanto sanos como con patología cognitiva, está relacionado con la prevención de la incidencia de caídas, ya que, por ejemplo, el deterioro cognitivo leve está fuertemente asociado con el incremento de estas (Gillespie et al., 2012; Sherrington et al., 2017). Por tanto, para reducir satisfactoriamente la incidencia de caídas en adultos mayores, independientemente del tipo de ejercicio seleccionado, los estudios científicos nos indican que se necesita un mínimo de 3 horas a la semana, preferentemente distribuidas días diferentes (Sherrington et al., 2017), llegando a completar al menos 40 horas de ejercicio durante el tiempo que dure la intervención (Power & Clifford, 2013).

Sin embargo, la selección del tipo de ejercicio más efectivo en esta prevención y/o ralentización del deterioro cognitivo sigue siendo poco esclarecedora ya que la mayoría de estudios analizados no comparan diferentes tipos de intervenciones con ejercicio de manera simultánea. Por este motivo, los profesionales de la salud encuentran dificultades a la hora de realizar la prescripción de EF (Huang et al., 2022).

No obstante, recientemente se publicó una revisión innovadora (denominada Network meta-análisis) que permite realizar comparativas de los efectos de más de 2 intervenciones de manera simultánea en un solo análisis combinando la evidencia directa y la indirecta (Rose et al., 2017). Este tipo de estudios permiten también clasificar las intervenciones de tal manera que

se puede establecer una probabilidad en cuanto a la eficacia relativa de cada intervención. De este modo, surge el estudio de Huang et al. (2022) en el que usaron los resultados de estudios previos aleatorizados para realizar dicho Network meta-análisis. Se basó en 73 artículos que incluían 5.606 participantes. El objetivo de este estudio fue identificar el tratamiento óptimo, a través del ejercicio, para la protección de la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia, además de examinar los efectos del ejercicio físico en los síntomas más relevantes del deterioro cognitivo.

A continuación, se especifican cuáles fueron los criterios de inclusión de esta revisión (Huang et al. 2022):

1. El diseño del estudio ha de ser control aleatorizado
2. Los participantes de cada estudio deben estar diagnosticados de deterioro cognitivo leve o demencia
3. Las intervenciones pueden ser de cualquier tipo de ejercicio.
4. el comparador no recibió ninguna intervención, atención habitual, educación sanitaria, entrenamiento con ejercicios simulados u otra forma de ejercicio
5. Los estudios debían informar al menos uno de los siguientes resultados: cognición global, función ejecutiva, función de memoria, actividades de la vida diaria, calidad de vida y síntomas neuropsiquiátricos.
6. Idioma: inglés

Llegados a este punto, especialmente para aclarar el punto 5, es conveniente especificar a qué se refiere con algunos de esos resultados. La función cognitiva incluye la cognición global, la memoria y la función ejecutiva. A este respecto, la cognición global suele ser un término que se emplea para referirse a varios dominios del rendimiento cognitivo, como la velocidad de procesamiento y razonamiento perceptivo o la comprensión verbal. La memoria se refiere al proceso de retención y obtención de información en el cerebro, que es el dominio cognitivo más complejo; y la función ejecutiva se conoce comúnmente como la capacidad de razonar y la capacidad para la resolución problemas (Barha et al., 2017; Lagoni et al., 2019; Mollinedo Cardalda et al., 2019; Northey et al. 2018).

Para poder dilucidar qué tipo de ejercicio es el más efectivo, se suelen emplear diferentes términos y/o modalidades. En aras de facilitar la comprensión de este apartado se presenta la Figura 2 como muestra visual de los tipos de ejercicios seleccionados:

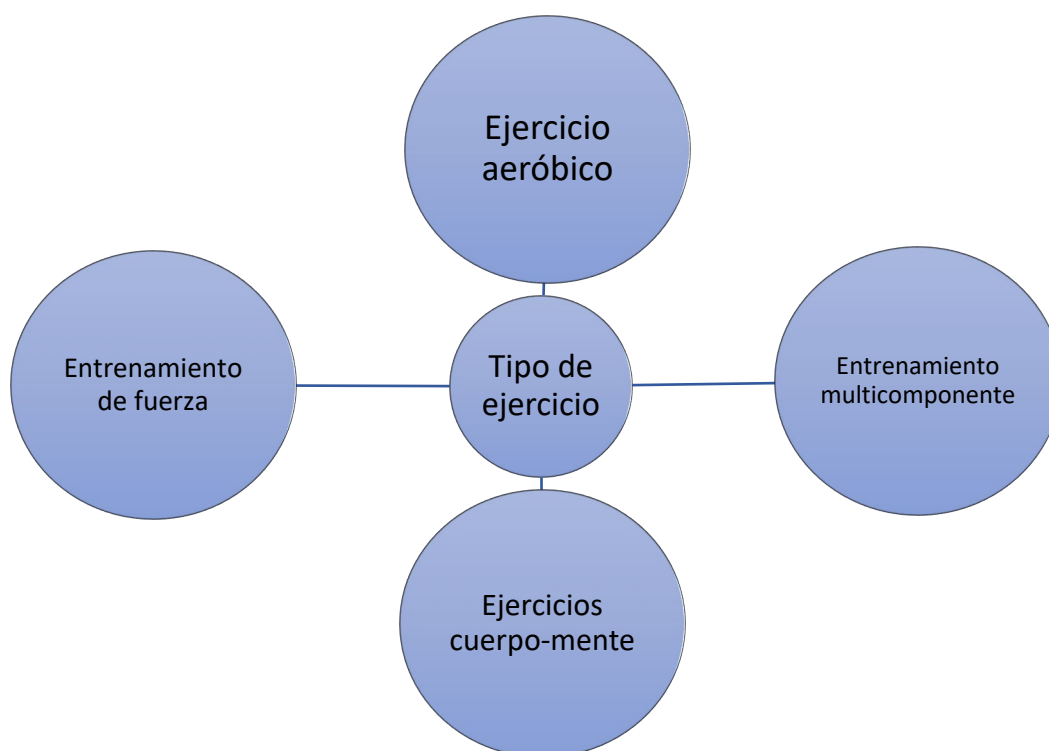


Figura 2. Clasificación de los tipos de ejercicio. Huang et al. (2022). Elaboración propia

El ejercicio aeróbico es aquel que se practica para mejorar el fitness cardiovascular, suele incluir sesiones de caminatas, correr, nadar o montar en bicicleta. El entrenamiento de fuerza tiene por objetivo aumentar la fuerza muscular y la potencia, aquí se suelen englobar ejercicios no solo de levantamiento de pesos, ya sea en máquinas, con peso libre o ejercicios de calistenia, sino también entrenamiento con bandas elásticas, por ejemplo. El entrenamiento multicomponente suele hacer referencia a la combinación de al menos 2 tipos de ejercicios, como los ya presentados aeróbico y de fuerza. Sin embargo, algunos autores también incluyen el trabajo de equilibrio o la velocidad de reacción, y los *Exergames*. Por último, los ejercicios cuerpo-mente suelen centrarse en factores coordinativos y de movimiento consciente, que se focalizan en la interacción entre el cerebro, el cuerpo, la mente y el comportamiento o conducta, como serían el yoga, el baile o el Tai-Chi (aunque otros autores incluyen estas intervenciones como ejercicio aeróbico, en esta tesis se le va a dedicar un apartado específico).

Entrenamiento aeróbico y mecanismos subyacentes

De todas las modalidades de entrenamiento, el ejercicio aeróbico ha sido (y me atrevería a decir que es) el más utilizado y estudiado en casi cualquier patología, pero especialmente en las enfermedades cardiovasculares (Seals et al., 2019; Tucker et al., 2022; Fleg, 2012). De nuevo, el envejecimiento es el mayor factor de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares tanto en hombres como en mujeres en todas las sociedades desarrolladas (Benjamin et al., 2018; Wang et al., 2016), por lo que se ha convertido en el foco de atención de los estamentos de salud pública en cuanto a prevención de lo que se suele denominar envejecimiento vascular (Lakatta, 2015; Niiranen et al., 2017; Nowak et al., 2018; Rossman et al., 2018; Seals et al., 2018). El principal cambio que sufre nuestro sistema cardiovascular con la edad es la rigidez de las principales arterias como son las carótidas, debido a la degradación de la pared extracelular de estos tejidos que desemboca en una pérdida de elasticidad en sus fibras.

Los mecanismos de esta disfunción endotelial y del proceso de rigidez arterial siguen siendo estudiados, pero existe mucha evidencia que apoya el rol que juega el estrés oxidativo vascular y la inflamación crónica de bajo grado (Donato et al., 2009; Pierce et al., 2009; Hildreth et al., 2013; Moreau et al., 2013a; Walker et al., 2014). Este proceso es más agudo en las mujeres, especialmente cuando llegan a la menopausia debido a la reducción de estrógenos en circulación (Moreau & Hildreth, 2014).

De acuerdo con esto, aquellas estrategias que eliminen el desarrollo de ese estrés oxidativo y de la inflamación, que preserven la función endotelial, mantengan la vasodilatación y la vasoconstricción e inhiban la progresión de la rigidez arterial, serían extremadamente efectivas en materia de prevención de las enfermedades cardiovasculares asociadas a la edad (Seals et al., 2019). ¿Y qué estrategia conocemos que produzca dichos efectos en el organismo? Efectivamente, el ejercicio físico aeróbico. Más específicamente, está directamente relacionado con la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos jóvenes y mayores, tanto en hombres como en mujeres (Eckel et al., 2014).

El efecto protector a nivel cardiovascular del ejercicio aeróbico está mediado por muchos mecanismos subyacentes, incluyendo un perfil más favorable en cuanto a la prevención de riesgo cardiovascular (Mora et al., 2007; Eckel et al., 2014). Una de las mediciones más comunes para comprobar el efecto del ejercicio aeróbico regular es, por un lado, a través de la velocidad del pulso de la arteria carótida hacia la arteria femoral (que se utiliza para valorar rigidez arterial), y por el otro lado, la distensibilidad de la arteria carótida. Para una mejor

comprensión, si se eleva la primera medida y se reduce la segunda, es un indicativo de aumento de la rigidez arterial; y si ocurre al revés, indica reducción en la rigidez (Tanaka et al., 2000; Moreau et al., 2003; Seals et al., 2019).

Como curiosidad sobre el apartado anterior, las investigaciones sobre este tema (velocidad de onda del pulso de la arteria carótida hacia la arteria femoral) indican que el aumento de la rigidez arterial derivado de la edad se atenúa en personas sanas que hacen ejercicio aeróbico regular comparado con sus pares sedentarios. Hasta el punto de que, a misma edad y características parecidas, las personas activas presentan niveles de rigidez arterial similares a las de personas jóvenes, especialmente en hombres (Vaitkevicius et al., 1993).

Aunque la distensibilidad de la arteria carótida va decreciendo con la edad tanto en sujetos que practican ejercicio aeróbico regular como en sedentarios, este decrecimiento es hasta un 50% menor en hombres y mujeres entrenados (Moreau et al., 2003; Matsubara et al., 2013; Tanahashi et al., 2014).

Aunque los mecanismos a través de los cuales las enfermedades cardiovasculares pueden perjudicar la función cognitiva en adultos mayores siguen sin ser comprendidos del todo por la comunidad científica (Souza-Lima et al., 2023), sí que se postulan algunas potenciales explicaciones que podrían relacionar ambas patologías. Por ejemplo, uno de los potenciales mecanismos de la demencia vascular se relaciona con el aumento de la hipertrofia del ventrículo izquierdo provocado por la hipertensión crónica (Edwards, 2017; Justin et al., 2013). Otro de los vínculos lo encontramos cuando se observa que las enfermedades cardiovasculares generan cambios tanto estructurales como funcionales en el cerebro y la mente y, por tanto, podrían contribuir al deterioro cognitivo asociado a la edad (Souza-Lima et al., 2023). El hipocampo, esa estructura del cerebro relacionada con la formación y consolidación de la memoria, ve reducido su volumen (y, en efecto, decrece su funcionalidad) cuando hay enfermedades cardiovasculares (Rao et al., 2022). También se han encontrado cambios, en presencia de enfermedades cardiovasculares, en la materia blanca del cerebro, encargada de facilitar la comunicación entre las diferentes partes del cerebro a través de sus axones mielinizados. Estos cambios incluyen desde la reducción en el volumen de la materia blanca, alteraciones de los tractos de la materia blanca, hasta un aumento en las lesiones de la sustancia blanca (todos ellos podrían contribuir al deterioro cognitivo) (Moroni et al., 2028; Meng et al., 2022).

Uno de los biomarcadores cerebrales más estudiados en los últimos años, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF - *brain-derived neurotrophic factor*), ve incrementada

su circulación cuando se realiza entrenamiento aeróbico y también ha sido relacionado con mejoras en la función cognitiva global (Tsai et al. 2019; Cassilhas et al., 2012).

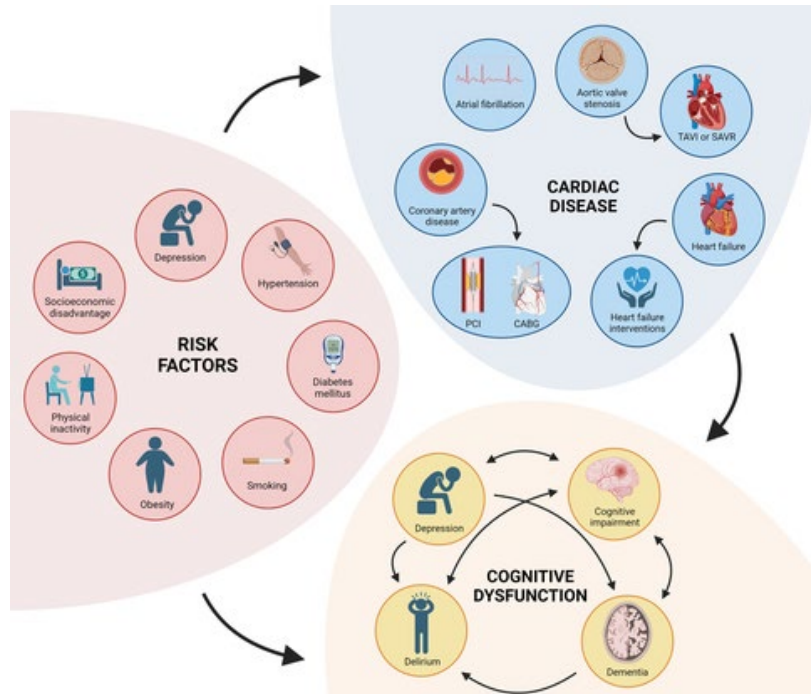


Figura 1. La compleja interacción entre las enfermedades cardiovasculares, la disfunción cognitiva y los factores de riesgo asociados con ambos. (Kasprzak et al., 2023).

Estas son algunas de las principales correlaciones (Figura 3) que encontramos en la literatura científica entre las enfermedades cardiovasculares y el deterioro cognitivo y la demencia, especialmente punitivas con el aumento de la edad. Teniendo en cuenta que 1 de cada 3 personas que asisten a las unidades de cardiología presentan cierto grado de deterioro cognitivo, parece evidente que existe un vínculo entre ambas patologías (Kasprzak et al., 2023). Y a esta cifra hay que sumarle que, casi la mitad de estos pacientes, aún podrían seguir sin diagnóstico de deterioro cognitivo, lo que aumentaría aún más esta correlación. Tanto es así que, de todos los posibles mecanismos mencionados, el que es ampliamente más reconocido es el que relaciona EF aeróbico con la mejora de la función cardiovascular y, por tanto, con el aumento del flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos cerebrales, lo que potencia la disponibilidad de neurotransmisores y la eficiencia neural (Ainslie et al., 2008) y promueve la función cognitiva (Donley et al., 2014; Song & Yu, 2019).

Intervenciones con Entrenamiento Aeróbico

La literatura científica nos arroja suficientes datos que apoyan este tipo de intervenciones en diferentes variables cognitivas debido a las mejoras que el entrenamiento aeróbico induce a personas con deterioro cognitivo, demencia o Alzheimer:

Tabla 3. Relación de artículos con mejoras significativas en variables cognitivas con entrenamiento aeróbico. Elaboración propia

Variable cognitiva	Artículos
Función cognitiva global	Bossers et al., (2015); Tao et al., (2019); Padala et al., (2017); Stevens & Killeen (2006); Varela et al., (2012); Venturelli et al., (2011); Arcoverde et al., (2014); Yang et al., (2015); Cancela et al., (2016); Hoffmann et al., (2016); Liu-Ambrose et al., (2016); Han et al., (2023); Amjad et al., (2019); Song & Yu (2019).
Función ejecutiva	Scherder et al., (2005); Davis et al., (2013); Bossers et al., (2015); Arcoverde et al., (2014); Hoffmann et al., (2016); Liu-Ambrose et al., (2016); Amjad et al., (2019); Morris et al., (2017); Combourieu Donnezan et al., (2018); Karssemeijer et al., (2019); Tarumi et al., (2019).
Memoria	Scherder et al., (2005); Bossers et al., (2015); Nagamatsu et al., (2013); ten Brinke et al., (2015); Cancela et al., (2016); Arcoverde et al., (2014); Hoffmann et al., (2016); Morris et al., (2017); Combourieu Donnezan et al., (2018); Karssemeijer et al., (2019); Tarumi et al., (2019); Eggermont et al., (2009).

En cuanto a la carga de entrenamiento, como ya mencioné anteriormente, aquí nos encontramos con bastante heterogeneidad en las consideraciones sobre este tipo de entrenamiento. La principal explicación que encuentro es debido a que, en la inmensa mayoría de estudios, la programación de los entrenamientos no fue prescrita por un profesional del EF, llegando a ser pautadas y supervisadas incluso desde personal de enfermería, sin ningún tipo de formación en cuantificación del entrenamiento. Además, existe una marcada variabilidad interindividual (y potencialmente diferencias de sexo) en la magnitud de las adaptaciones a una determinada AF o programa de ejercicio o dosis de ejercicio (Carrick-Ranson et al., 2022; Osawa et al., 2021).

La capacidad de entrenamiento de un individuo en base a parámetros fisiológicos como el VO₂máx, la FC en reposo y en ejercicio y la presión arterial está determinada por la compleja interacción de factores genéticos, fenotípicos y ambientales (Lin et al., 2017). El estudio HERITAGE demostró que la capacidad de entrenamiento del VO₂máx tiene un componente genético de aproximadamente el 50% que involucra una amplia gama de genes en humanos sanos (Carrick-Ranson et al., 2022). No obstante, pese a la heterogeneidad en las

consideraciones de la literatura científica a este respecto, hay cierto consenso entre las publicaciones más robustas de situar el ejercicio aeróbico en cargas entre el 60% y el 80% de la FCM_{max} (Gillespie et al., 2012; Huang et al., 2005; Huang et al., 2022) para todas las poblaciones (lo que equivaldría a un entrenamiento de intensidad moderada-vigorosa).

Por mencionar un ejemplo concreto, Song y Yu (2019) realizaron una intervención con ejercicio aeróbico consistente en 16 semanas de entrenamiento, 3 días a la semana con una duración de 60 minutos que incluía un breve calentamiento al inicio de 10 minutos y cuyo ejercicio principal consistía en series de 10 minutos de pasos elevados (como subir un escalón) a intensidad moderada con un máximo de 5 minutos de descanso entre series. Los resultados fueron que todos los participantes en el grupo intervención mejoraron sus puntuaciones en el MOCA (*Montreal Cognitive Assessment Test*, uno de los cuestionarios más utilizados en investigación y en clínica) de manera significativa. La muestra de este estudio fue finalmente 60 participantes de edad avanzada (media= 75,78 años).

Entrenamiento de fuerza y mecanismos subyacentes

Tradicionalmente, en la literatura científica, el entrenamiento de fuerza ha sido considerado como algo que debían realizar exclusivamente los deportistas de alto rendimiento. Muchas personas no encontraban razones para realizarlo al no englobarse en esa categoría, incluso deportistas que no pertenecieran al powerlifting, a la disciplina de levantamiento Olímpico, bodybuilding, o fútbol, pensaban que realizar levantamiento de pesas podría tener un efecto negativo en su rendimiento (Westcott, 2012). Debido al incremento de muchos de los problemas relacionados con las enfermedades cardiovasculares, como ya he mencionado en el apartado anterior, se encontró en el ejercicio físico una buena herramienta en materia de prevención y tratamiento. Sin embargo, la abrumadora predisposición de los estamentos médicos hacia el entrenamiento aeróbico hizo que se realizaran muy pocas intervenciones de entrenamiento de fuerza antes del siglo XXI (Izquierdo et al., 2021).

En las últimas décadas se ha puesto el foco de atención en determinados parámetros de salud asociados al envejecimiento, como son la pérdida de masa muscular (sarcopenia)

(Hurley et al., 2011; Zhao et al., 2022) con su relación con la pérdida de masa ósea (Agergaard et al., 2017; Zhao et al., 2022), el síndrome metabólico (Westcott & Faigenbaum, 2011; Strasser et al., 2010; Myers et al., 2019), la ganancia de grasa corporal (Strasser et al., 2010; Chooi et al., 2019) y todo tipo de causas vinculadas a la mortalidad (Zhao et al., 2022; Fitzgerald & Blair, 2004). En todas ellas, el entrenamiento de fuerza se ha descubierto como uno de los tratamientos más eficaces para reducir el riesgo de padecerlas (Vikberg et al., 2019; Zhao et al., 2022; Schroeder et al., 2019; Rodrigues et al., 2022; Westcott, 2012).

Para entender esto con mayor precisión, se sabe que a partir de los 30 años la masa muscular decrece entre un 3% y un 8% por década (Flack et al., 2011; Menéndez-González et al., 2021), lo que traducido serían unos 0,2kg de pérdida de masa magra al año (Frontera et al., 2000; Westcott, 2012; Vikberg et al., 2019). Estos porcentajes aumentan desde 5% a 10% cada década a partir de los 50 años (Marcell, 2003), duplicando la masa magra perdida por año (0,4 kg/año).

A nivel fisiológico, el tejido muscular es el lugar preferente para los depósitos de glucosa y triglicéridos (Menéndez-González et al., 2021; Vikberg et al., 2019), por tanto, la pérdida de masa muscular aumenta el riesgo de padecer intolerancia a la glucosa, con su consiguiente desembocadura en diabetes tipo 2 (Chooi et al., 2019; Zhao et al., 2022) y otros problemas de salud asociados (Dutta & Hadley, 1995; Flack et al., 2011; Agergaard et al., 2017). Con diferencia, la reducción en la descomposición y síntesis de proteínas musculares asociadas al envejecimiento son las responsables del decrecimiento en el gasto energético basal debido a la pérdida de masa muscular, con tasas de entre un 2% y 3% por década en adultos (Phillips, 2007; Westcott, 2012). Teniendo en cuenta que el metabolismo basal (entendido como el gasto energético de nuestro cuerpo en reposo) representa entre el 65% y el 70% del gasto calórico diario en personas sedentarias tanto en hombres como en mujeres, esta reducción de la masa muscular y del metabolismo basal suele ir acompañada de ganancia de peso graso (Menéndez-González et al., 2021).

Este decrecimiento en la masa muscular es, además, una de las principales causas de daño musculoesquelético en adultos mayores y, cada vez más, la evidencia científica lo asocia con la fragilidad (López et al., 2018; Myers et al., 2019; Zhao et al., 2022), que está fuertemente relacionado con la funcionalidad y la discapacidad (Wilkinson et al., 2018; Lee et al., 2022).

Los estudios actuales nos demuestran que el entrenamiento de fuerza es la intervención no farmacológica, a través del ejercicio físico, más eficaz para aliviar la degeneración muscular asociada a la edad, el aumento de la masa muscular, la regulación de la

glucosa en sangre y el control de la presión arterial en adultos mayores (Giallauria et al., 2018; Cruz-Jentoft et al., 2014; López et al., 2018; Myers et al., 2019; Zhao et al., 2022; Huang et al., 2022; Vikberg et al., 2019). Estos efectos del entrenamiento de fuerza no solo han sido demostrados en jóvenes, adultos y adultos mayores por todos los estudios mencionados, sino que también se demostró en otro metaanálisis (Grgic et al., 2020) que los ancianos (<75 años) pueden incrementar su fuerza y masa muscular a través del entrenamiento de fuerza, algo que también se demostró en la publicación de Fragalla et al. (2019).

En cuanto a la relación entre el deterioro cognitivo, la demencia y el efecto del entrenamiento de fuerza, los principales mecanismos que se señalan a la hora de explicar los beneficios de entrenar con este tipo de ejercicio a los pacientes siguen siendo estudiados, pero todos concuerdan en que son diferentes a los de cualquier otro tipo de entrenamiento (Huang et al., 2022; Barha et al., 2017; Tsai et al., 2019). Las principales hipótesis a la hora de señalar estos mecanismos se centran en que son debidos, en primer lugar, a que el entrenamiento de fuerza incrementa del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1, hormona que regula los efectos de la hormona del crecimiento en el cuerpo) en el hipocampo y en la circulación periférica sanguínea (Tsai et al., 2019; Tsai et al., 2014); en segundo lugar, se asocia con la modulación de las citoquinas inflamatorias tales como las interleukinas-6 (IL-6), IL-1b, y la IL-15, que son citoquinas que se expresan, normalmente, en respuesta a la contracción muscular (Tsai et al., 2014; Nielsen & Pedersen, 2007); y, en tercer lugar, el entrenamiento de fuerza puede proveer beneficios cognitivos a través de la mejora de la fuerza muscular (Mavros et al., 2017), teniendo en cuenta que la masa muscular ha sido asociada con el tamaño del cerebro y una mejor cognición general (Burns et al., 2010; Someya et al., 2019). Además, este tipo de entrenamiento podría promover aún más la liberación de irisina (hormona que aumenta durante el ejercicio y posee la capacidad de generar calor, debido a que puede convertir tejido adiposo blanco en tejido adiposo pardo) que, a su vez, eleva los niveles de IGF-1 y BDNF, alivia el estrés oxidativo, promueve la neurogénesis, y mejora la sensibilidad a la insulina (Kim et al., 2015; Kim & Song, 2018).

Como se puede observar, parece que el entrenamiento de fuerza podría ser una de las grandes herramientas para frenar el deterioro cognitivo, una vez diagnosticado y, especialmente, para prevenir la aparición del mismo. Además, teniendo en cuenta la media de edad de las personas con este tipo de patologías, el RT podría mejorar mucho la calidad de vida vía mantenimiento/aumento de la masa muscular.

Intervenciones con entrenamiento de fuerza

La literatura científica nos arroja suficientes datos que apoyan este tipo de intervenciones en diferentes variables cognitivas debido a las mejoras que el entrenamiento de fuerza induce a personas con deterioro cognitivo, demencia o Alzheimer:

Tabla 4. Relación de artículos con mejoras significativas en variables cognitivas con entrenamiento de fuerza. Elaboración propia.

Variable cognitiva	Artículos
Función cognitiva global	Mollinedo Cardalda et al. (2019); Kwak et al. (2008); Venturelli et al. (2010); Fiatarone-Singh et al. (2014); Holtfhoff et al. (2015); Lu et al. (2016); Yoon et al. (2017); Hong et al. (2018)
Función ejecutiva	Davis et al. (2013); Fiatarone-Singh et al. (2014); Holtfhoff et al. (2015); Lu et al. (2016); Hong et al. (2018)
Memoria	Nagamatsu et al. (2013); ten Brinke et al. (2015); Fiatarone-Singh et al. (2014); Lu et al. (2016); Hong et al. (2018)

En cuanto a la carga de entrenamiento, de nuevo nos encontramos con bastante heterogeneidad, pero parece consistente en base a los estudios que un entrenamiento de fuerza realizado con regularidad, 2-3 veces a la semana, con una intensidad adecuada de entre el 70% y el 80% del 1RM (Repetición Máxima) y con un volumen de entre 2 y 3 series por ejercicio de manera periodizada, produce adaptaciones neuromusculares favorables tanto en adultos sanos como en aquellos con patología crónica (Fragala et al., 2019). Estas adaptaciones tendrían translación directa a mejoras en la funcionalidad de las actividades de la vida diaria (Izquierdo et al., 2021; Pastor et al., 2022).

Entrenamiento multicomponente y mecanismos subyacentes

Como ya definimos anteriormente, el entrenamiento multicomponente hace referencia a la combinación de varios tipos de entrenamiento. Entre los más referenciados en la literatura científica está la combinación de entrenamiento aeróbico y de fuerza debido a que tiene un efecto beneficioso mayor y potenciado de ambas intervenciones por separado,

especialmente en la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (Song et al., 2018). Este tipo de entrenamientos, también denominados concurrentes, deben ser realizados en un espacio temporal corto para poder ser denominados así (Song et al., 2018), sin embargo, muchos de los estudios que realizan intervenciones con entrenamiento concurrente no especifican el orden en que deben realizarse ni la proximidad temporal entre entrenamientos. Algunos, incluso, utilizan diferentes días diferentes para cada tipo de entrenamiento (Lamb et al., 2018; Yoon et al., 2018). De acuerdo con Corso et al. (2016), los protocolos más empleados por aquellos estudios que realizan ambas sesiones de entrenamiento en el mismo día son: a) Circuito de entrenamiento (alternancia entre ambos tipos); b) Aeróbico primero y después fuerza; c) fuerza primero y aeróbico después. Casi todas las intervenciones con, independientemente del protocolo empleado, estuvieron supervisadas (65% de las intervenciones analizadas) mientras que hasta un 23% no informaron de si había supervisión (Wang et al., 2019).

Teniendo en cuenta que cuando se mezcla ambos tipos de entrenamiento se observan beneficios similares a los que ya se han presentado en sendos apartados (aeróbico y fuerza), pero en este caso potenciados o maximizados como en el riesgo de enfermedad cardiovascular, los mecanismos subyacentes son similares. Además, se han reportado mejoras significativas en la velocidad de la marcha, parámetro que se correlaciona con la funcionalidad (Yoon et al., 2018; Yoon et al., 2017). De entre todos los formatos posibles, el circuito de entrenamiento realizado a alta intensidad (HIIT) es el que más evidencia muestra (Yoon et al., 2018; Callahan et al., 2021; Hoffmann et al., 2016; Lamb et al., 2019; Telenius et al., 2015), a través de los mecanismos postulados anteriormente: Regulación de la IGF-1, aumento de BDNF, sensibilidad a la insulina, regulación de los niveles de cortisol, reducción de la inflamación, mejora eficiente de la ganancia de fuerza y el efecto sobre el estrés oxidativo.

A continuación, se presenta una revisión sobre las mejoras en las diferentes variables cognitivas estudiadas en los otros tipos de entrenamiento:

Tabla 5. Relación de artículos con mejoras significativas en variables cognitivas con entrenamiento multicomponente. Elaboración propia.

Variable cognitiva	Artículos
Función cognitiva global	Mollinedo Cardalda et al. (2019); Bossers et al., (2015); Greblo Jurakic et al. (2017); Padala et al. (2017); Fonte et al. (2019); Lagoni et al. (2019); de Oliveira et al. (2019); Bademli et al. (2019); Lamb et al. (2018); de Souto et al. (2017); Toots et al. (2017); Telenius et al. (2015); Wei & Li (2014); Vreugdenhil et al. (2012); Suzuki et al. (2012); Kemoun et al. (2010)
Función ejecutiva	Bossers et al., (2015); Greblo Jurakic et al. (2017); Padala et al. (2017); Suzuki et al. (2012); Toots et al. (2017); de Oliveira et al. (2019); Fonte et al. (2019); Dawson (2015);
Memoria	Bossers et al., (2015); Greblo Jurakic et al. (2017); Suzuki et al. (2012); Fonte et al. (2019); Lamb et al. (2018)

Entrenamiento de velocidad de reacción

Otros autores consideran de manera acertada (desde mi punto de vista) incluir en esta categoría a aquellos entrenamientos que se focalizan en la velocidad de reacción ante algún estímulo, ya que este tipo de sesiones pueden incluir tanto entrenamiento de fuerza de bajo grado como entrenamiento aeróbico en sus rutinas (de Oliveira et al., 2019). Estos ejercicios permiten trabajar las dobles tareas, algo que en deterioro cognitivo es un elemento de una importancia superlativa al verse afectadas las tareas de la vida diaria (Fonte et al., 2019; Vreugdenhil et al., 2012; Suzuki et al., 2012; Kemoun et al., 2010). Estas dobles tareas, para mejor comprensión del texto, no son más que situaciones en las que la persona ha de prestar atención a más de un estímulo al mismo tiempo, por ejemplo, caminar e ir hablando con otra persona. Por tanto, implican trabajo físico y trabajo cognitivo.

Además, la intervención cognitiva y el ejercicio físico combinados pueden producir efectos aditivos y sinérgicos en adultos mayores con demencia, dando lugar a mayores beneficios cognitivos que el entrenamiento cognitivo o el ejercicio físico por sí solos (Karssemeijer et al., 2017; Toots et al., 2017; Edwards et al., 2018; von Bastian et al., 2022).

En esta categoría, la estimulación sensorial y multisensorial, en adición al ejercicio y el entrenamiento cognitivo, pueden mejorar eficazmente las patologías cognitivas, despertar la memoria y mejorar la cognición y el comportamiento (Yang et al., 2021). Una de las principales

motivaciones de la comunidad científica de emplear este tipo de entrenamientos en terapias para pacientes con patología cognitiva se basa en la influencia que estas tienen en la velocidad de reacción ante cualquier estímulo (Reinhartz et al., 2023). La velocidad de procesar la información disponible, como podría ser simplemente reconocer una cara familiar, difiere entre individuos y se relaciona con otras habilidades cognitivas que incluyen la inteligencia y la memoria de trabajo (Kail & Salthouse, 1994; Sheppard & Vernon, 2008; Bialystok et al., 2012; von Bastian et al., 2022). La velocidad de procesamiento, como el resto de habilidades cognitivas, decrece con el envejecimiento (Reinhartz et al., 2023).

Los entrenamientos de velocidad de procesamiento (o de velocidad de reacción) a los que hago referencia están mostrando, en publicaciones recientes, que se asocian con mejoras en la función cognitiva, la funcionalidad del día a día e incluso con el retraso de la aparición de la demencia (Edwards et al., 2017; Edwards et al., 2018). Este tipo de tareas se pueden conseguir con ejercicios simples que requieran a la persona la localización, clasificación, comparación o simplemente la detección del estímulo que se le presenta, que puede ser aislado o en presencia de más estímulos de manera simultánea. Sin embargo, para diseñar este tipo de entrenamientos que demuestren una eficacia verdadera, es importante entender los mecanismos que subyacen en los cambios y mejoras que se pueden observar (von Bastian et al., 2022). ¿Por qué es esto importante? Pues bien, un resultado muy común en los entrenamientos cognitivos de este estilo es que las personas mejoran en las tareas para las que han sido entrenadas (lo que se conoce como el efecto de entrenamiento), pero lo que es menos común es que estas mejoras se puedan materializar en otras tareas diferentes a las entrenadas (lo que se conoce como el efecto de transferencia) (Simons et al., 2016; von Bastian et al., 2022). En nuestro caso, hablando de población con patología cognitiva, es una variable muy importante a la hora de diseñar los programas de entrenamientos y, por este motivo, la publicación adjuntada en esta tesis de la que soy autor principal arrojará más luz sobre este tema en cuanto a la mejora de la calidad de vida de este tipo de entrenamientos.

Varios estudios encontraron que, al realizar repetidamente la misma tarea acelerada durante hasta seis sesiones, la evidencia en la mejora de la velocidad aumenta (Dutilh et al., 2011; Dutilh et al., 2009; Liu & Watanabe, 2012; Petrov et al., 2011; van Ravenzwaaij et al., 2014; Zhang & Rowe, 2014). Esto indica que este tipo de entrenamiento puede mejorar la eficiencia del procesamiento de la información (Reinhartz et al., 2023). Otro factor que contribuye a la disminución de los tiempos de respuesta es un cambio en la estrategia de respuesta después de la práctica repetida de tareas (Dutilh et al., 2011; Dutilh et al., 2009; Liu & Watanabe, 2012). Por lo tanto, el entrenamiento puede provocar un cambio a la hora de precipitarse en la respuesta,

lo que lleva a las personas a centrarse más en la velocidad que en la precisión (Petrov et al., 2011; Reinhartz et al., 2023).

Finalmente, algunos estudios han demostrado una disminución en el parámetro de tiempo de decisión (Dutilh et al., 2011; Dutilh et al., 2009; Petrov et al., 2011), mientras que otros estudios sugieren que la realización repetida de una tarea no afecta sustancialmente el procesamiento perceptivo y motor (Pashler y Baylis, 1991; Strobach et al., 2013).

Exergames

De acuerdo con la base de datos PubMed, las intervenciones con Exergames han experimentado un notable incremento desde la década de los 2010, donde apenas se encontraban 9 publicaciones sobre el tema en diferentes ámbitos clínicos, hasta alcanzar su pico más alto en el año 2022 con 242 publicaciones.

Exergames es el acrónimo de la palabra ejercicio (*exercise*, en inglés) y juego (*game*) y engloba aquellas intervenciones en las que se intenta promover un estilo de vida activo y una mejor condición física a través del EF empleando videojuegos comerciales (Read & Shortell, 2011). La inmensa mayoría de las publicaciones científicas sobre este tema se enfocan a personas mayores y ancianas por la dificultad a la hora de realizar la cantidad adecuada de ejercicio porque generalmente tienen peor estado de salud y múltiples comorbilidades relacionadas con la salud, incluida fragilidad y deterioro cognitivo grave (Chen et al., 2023).

El uso de dispositivos tecnológicos comerciales con el propósito de ser empleados en neurorrehabilitación se basa en el entrenamiento sensoriomotor que se relaciona, en la literatura científica, con mejora del equilibrio y de la marcha (Adamovich et al., 2009). Este tipo de dispositivos incluyen Realidad Virtual (VR), Realidad Aumentada (RA) y otros hardware similares. Sin embargo, las últimas revisiones sistemáticas sobre el tema arrojan resultados mixtos sobre su eficacia y algunos autores lo achacan a la heterogeneidad de los protocolos de intervención y las muestras excesivamente pequeñas y con poco peso estadístico (Prosperini et al., 2020).

De acuerdo con el metaanálisis más completo y reciente sobre la materia, donde se estudiaron 41 publicaciones con 1.381 participantes (Prosperini et al., 2020), existen ciertos

riesgos a la hora de realizar este tipo de intervenciones. Estas se centraban esencialmente en problemas musculoesqueléticos como dolores de pierna, espalda o rodilla, caídas accidentales mientras ejecutaban las tareas, aumento de espasticidad en algunas patologías y mareos (Prosperini et al., 2020).

Una de las principales conclusiones que puedo presentar sobre este tema es que la mayoría de intervenciones con *exergames* encuentran beneficios en enfermedad de Parkinson e infartos, pero no se encuentran conclusiones suficientemente robustas en deterioro cognitivo leve ni en enfermedad de Alzheimer (Abd-Alrazaq et al., 2023; Zhu et al., 2021). Por tanto, este punto será abordado en el epígrafe de salud móvil. Lo que sí podemos comenzar a afirmar es que la tecnología implicada en este tipo de entrenamientos parece proveer de una mayor adherencia a los programas de ejercicio (Chen et al., 2023).

Ejercicios Cuerpo-Mente y mecanismos subyacentes

Como ya hemos mencionado, los ejercicios cuerpo-mente suelen centrarse en factores coordinativos y de movimiento consciente, que se focalizan en la interacción entre el cerebro, el cuerpo, la mente y el comportamiento o conducta, como serían el yoga, el baile o el Tai-Chi.

Este tipo de disciplinas han llamado la atención de la comunidad científica en la última década a tenor del incremento del número de publicaciones en bases de datos indexadas como PubMed o Medline. A continuación, se procede a presentar las intervenciones más relevantes.

Tai-Chi

El Tai Chi es un ejercicio tradicional de mente y cuerpo originario de China en el siglo XVII d.C. que incorpora componentes físicos, cognitivos, sociales y meditativos en una misma intervención (Yang et al., 2022; Yang et al., 2021). Tradicionalmente, existen cinco estilos principales de Tai Chi (Chen, Yang, Wu, Wu/Hao y Sun), y con el desarrollo y uso más amplio del Tai Chi, numerosos estilos, híbridos y extensiones más nuevos están disponibles para adaptarse a diferentes estilos, necesidades y contextos. La intensidad de la práctica de Tai Chi es de baja a moderada con un conjunto de movimientos fluidos que se adaptan a la capacidad de los adultos y adultos mayores para practicarlo para la salud y el bienestar (Yang et al., 2021).

Una revisión sistemática (Yang et al., 2022) encontró que el Tai Chi es una de las intervenciones mente-cuerpo que puede mejorar la función cognitiva (incluida la memoria) y las actividades de la vida diaria, y da como resultado una reducción moderada del riesgo de caídas, depresión, estrés y demencia en personas con deterioro cognitivo leve. En otra revisión sistemática y metanálisis se informaron hallazgos similares sobre la función cognitiva global, la memoria, el aprendizaje y la mejora de la percepción visuoespacial en personas con deterioro cognitivo leve (Yang et al., 2020). Sin embargo, otros dos metanálisis recientes (Wei et al., 2022; Gu et al., 2021) encontraron que el Tai Chi no fue superior al grupo de control para mejorar los síntomas depresivos y la función ejecutiva en esta población.

La siguiente tabla resume los resultados en diferentes funciones cognitivas del Tai-Chi:

Tabla 6. Relación de artículos con mejoras significativas y no significativas en variables cognitivas con Tai-Chi. Jasim et al. (2023). Elaboración propia

Variable cognitiva	Artículos	
	Significativas	No significativas
Función cognitiva global	Wei et al. (2022); Yang et al. (2020)	Gu et al. (2021); Wang et al. (2018)
Atención y función ejecutiva		Gu et al. (2021); Wang et al. (2018); Wei et al. (2022)
Memoria	Zou et al. (2019); Gu et al. (2021)	Wang et al. (2018)
Lenguaje y función perceptivo-motora		Gu et al. (2021);

Como se puede observar en la Tabla 6, el Tai-Chi mejoró muchos dominios cognitivos, aunque estas mejoras no siempre fueron significativas. Aunque los mecanismos subyacentes a estas mejoras siguen sin ser muy claros, la potencial explicación que arrojan los estudios es que este tipo de ejercicios superan los beneficios de los EF convencionales en cuanto a la regulación del humor y de la depresión, algo que se ha mostrado como un factor de riesgo crucial para el deterioro cognitivo (Wang et al., 2018; Jasim et al., 2023).

En cuanto a la carga de entrenamiento parece que la duración estándar son 50-60 minutos de sesión (Wang et al., 2018; Jasim et al., 2023; Li et al., 2023), pero las intervenciones deben ser duraderas en el tiempo, encontrando mayores beneficios y más duraderos cuando rondan el año de intervención (Li et al., 2023).

Yoga

El yoga tiene sus raíces en la filosofía india y ha sido parte de la práctica espiritual tradicional india durante aproximadamente 5000 años (Iyengar, 1966). El yoga tradicional es una intervención compleja que comprende consejos para un estilo de vida ético, práctica espiritual, actividad física, ejercicios de respiración y meditación (Cramer et al., 2013). Si bien el objetivo final del yoga tradicional ha sido descrito como unir mente, cuerpo y espíritu, el yoga se ha convertido en un medio popular para promover el bienestar físico y mental (Brenes et al., 2019).

Al ser una práctica segura de EF, ha ido ganando adeptos dentro de las poblaciones adultas mayores y de la comunidad científica en aras de maximizar la adherencia a las intervenciones.

El yoga demostró un mayor volumen de materia gris general en el cerebro en practicantes de yoga experimentados en comparación con los no practicantes, y más años de experiencia en yoga se asocian con un mayor volumen de materia gris en la ínsula izquierda, el opérculo frontal y la corteza orbitofrontal (Villemure, 2015).

Los resultados de estos estudios son mucho menos robustos puesto que la mayoría conviene que la intervención debe durar varios meses. De hecho, no se suelen encontrar mejoras en la memoria, el estrés percibido o en la resiliencia, variables generalmente analizadas en estas intervenciones (Krause-Sorio, 2022), si no se rebasa la barrera de 6 meses de práctica con 2 sesiones mínimo a la semana de 1 hora de duración.

Al igual que pasaba con el Tai-Chi, parece que el principal mecanismo que subyace a las mejoras obtenidas a través de estas intervenciones se basan en parámetros relacionados con la depresión (Brenes et al., 2019; Villemure, 2015; Krause-Sorio, 2022).

SÍNTESIS FINAL SOBRE ESTE EPÍGRAFE

Las intervenciones con ejercicio físico y su impacto sobre el funcionamiento cognitivo en adultos mayores se han estudiado ampliamente, y muchos metaanálisis indican un efecto

positivo significativo de las intervenciones con ejercicios sobre la cognición en adultos mayores sanos y en adultos con deterioro cognitivo leve (Gogniat et al., 2021; Huang et al., 2022).

Una vez expuestos los tipos de ejercicios y sus mecanismos subyacentes, encontramos que el entrenamiento multicomponente parece ser el más efectivo en cuanto a la prevención del deterioro cognitivo y de la función ejecutiva. Sin embargo, como hemos podido observar, aún queda mucho camino para tratar de subdividir dicha categoría que parece más un cajón de sastre donde todo lo que no sea entrenamiento aeróbico o entrenamiento de fuerza entraría aquí. Desde el equipo de investigación con el que he estado trabajando durante mi formación en el doctorado, tenemos bastante confianza en las intervenciones multicomponente, donde se entrene tanto física como cognitivamente en una misma sesión, dada la evidencia científica demostrada en este texto.

Ejercicio Físico en Enfermedad de Parkinson

CONCEPTUALIZACIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN DEL PARKINSON

La enfermedad de Parkinson constituye una de las causas más frecuentes de incapacidad neurológica en la vida adulta. En concreto, es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer (Mason et al., 2014). Durante mucho tiempo se ha reconocido como un trastorno del sistema motor, pero también tiene importantes síntomas no motores que afectan a nivel sensorial, emocional, cognitivo, y a determinadas funciones autonómicas (Homayoun, 2018). La prevalencia de la enfermedad de Parkinson aumenta con la edad de modo que el 1% de personas mayores de 65 años y el 3% de los mayores de 80 años se ven afectadas. Dado el aumento de la esperanza de vida en el mundo, el número de personas afectadas por la enfermedad de Parkinson y la posterior carga económica, personal y social se prevé que aumente considerablemente en 2030 (Meldrum, 2023). No se sabe que la enfermedad de Parkinson afecte a ningún otro vertebrado además de los humanos y, siempre que no se detenga por la muerte debida a otras causas, progresa implacablemente durante décadas (Goedert et al., 2013).

Aunque la causa de la enfermedad de Parkinson sigue siendo desconocida, como ya se mencionó en el apartado anterior referente a la demencia, los factores genéticos y ambientales parecen tener una influencia muy elevada (Homayoun, 2018). Si bien es cierto que hay autores que indican que los factores genéticos que pueden ser firmemente atribuidos a algunos casos, tienen un peso proporcionalmente muy pequeño del total de casos, por lo que llegan a la conclusión de que la mayoría de los casos pueden ser atribuibles a los factores ambientales (Chen & Ritz, 2018). Otros autores, sin embargo, señalan que, con el avance de los métodos de estudio del genoma humano, se están descubriendo interrelaciones entre genes que han aumentado los porcentajes de probabilidad de heredar la enfermedad de Parkinson (Elsworth, 2020). Concretamente, de entre el 1-5% que se estimaba hace 20 años de probabilidad a casi el 30% actualmente (Zhang et al. 2018; Li et al. 2019).

A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, el proceso patológico de la enfermedad de Parkinson idiopática se desarrolla no sólo en el sistema nervioso central, sino también en el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso entérico (Goedert et al., 2013; Braak & Del Tredici, 2009).

Los agentes farmacológicos, como la levodopa, los agonistas de la dopamina y los inhibidores de la monoaminoxidasa B, han sido fundamentales para el tratamiento de los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson (Rizek et al., 2016). Cuando la enfermedad progresa, la eficacia de la levodopa puede disminuir y fluctuar a lo largo del día, lo que se conoce como cambio entre el estado de medicación "ON" (es decir, los síntomas se controlan) y "OFF" (es decir, los síntomas empeoran) (Ramírez- Zamora & Molho, 2014). El tratamiento quirúrgico, especialmente la estimulación cerebral profunda, es otra intervención ampliamente investigada que ha demostrado ser eficaz para algunas personas con EP (Aum & Tierney, 2018).

Recientemente, un número cada vez mayor de estudios ha investigado el potencial de las intervenciones no farmacológicas y no quirúrgicas, incluida principalmente la fisioterapia, pero también otros tipos de ejercicio físico, para el tratamiento de los síntomas motores y no motores en la enfermedad de Parkinson (Padilha et al., 2023). Antes de continuar, se considera pertinente hacer un breve repaso histórico de la enfermedad.

James Parkinson (1775–1824) publicó un ensayo sobre la parálisis temblorosa (Parkinson, 1817) en la que consideró los antecedentes históricos de la afección que estaba describiendo, sus signos y síntomas, observaciones de casos individuales en seis sujetos, diagnóstico diferencial, etiología y tratamiento contemporáneo. Admitiendo la escasez de información, tanto pasada como presente, Parkinson pretendía presentar sus “opiniones para el examen de los demás, incluso en su estado actual de inmadurez e imperfección” (Obeso et al., 2017).

Parkinson describió una enfermedad de inicio insidioso y curso progresivo e incapacitante. Describió temblor en reposo, postura flexionada y festinación (celeridad, prisa). No tuvo en cuenta específicamente la bradicinesia o la rigidez y, en línea con el término parálisis, consideró que los pacientes estaban débiles, aunque reconoció que el deterioro “no depende de la debilidad general, sino simplemente de la interrupción del flujo del sistema nervioso con influencia sobre las partes afectadas” (Parkinson, 1817).

Posteriormente, Jean-Martin Charcot, añadió muchos detalles a las observaciones de Parkinson e identificó la bradicinesia y la rigidez como características clave de la enfermedad. Reconoció que el temblor era típico, pero no una característica diagnóstica esencial, y cuestionó el uso de “parálisis” como descriptor porque los pacientes no estaban claramente débiles (Charcot, 1887). Hoy en día, muchos de los postulados de estos 2 autores siguen totalmente vigentes por la claridad con la que fueron descritos sus síntomas.

El hallazgo patológico cardinal que aparece en la enfermedad de Parkinson es característico y consiste en la degeneración de las neuronas que contienen neuromelanina en la pars compacta de la sustancia negra (porción de la sustancia negra situada en el mesencéfalo) y en menor medida en el *locus ceruleus* (Figura 3) y otros núcleos, degeneración que se relaciona siempre con la presencia de inclusiones eosinófilas citoplasmáticas conocidas como los cuerpos de Lewy (Ur Rasheed et al. 2017; Muñoz, 1999). Cuando los primeros síntomas aparecen, la sustancia negra ya ha perdido aproximadamente el 60% de las neuronas dopaminérgicas y la dopamina contenida en el estriado es un 80% menor de la normal.

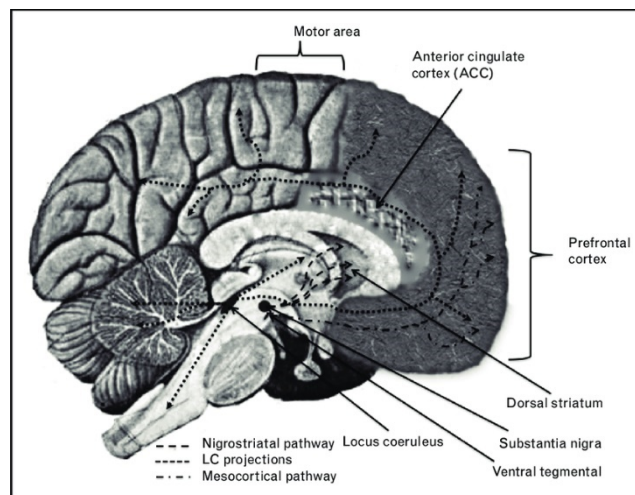


Figura 3. Principales áreas cerebrales relacionadas con la enfermedad de Parkinson. Loued-Khenissi & Preuschoff (2015)

Llegados a este punto, parece apropiado hacer mención a la sintomatología en la enfermedad de Parkinson. De este modo, los síntomas de la enfermedad de Parkinson se clasifican generalmente en síntomas cardinales o mayores y síntomas menores (tabla 7). No todos los enfermos desarrollan todos los síntomas y existen grandes diferencias en cuestiones como cuál es el primer síntoma en aparecer, el orden y el tiempo en que aparecen nuevos síntomas y la severidad de los mismos (Goedert et al., 2012). Ello hace que la evolución de la enfermedad sea muy diferente de un enfermo a otro, pudiendo ser lentamente progresiva con una discapacidad ligera o por el contrario tener una progresión más rápida y agresiva con incapacidades severas (Jahanshahi y Marsden, 1988).

Tabla 7. Síntomas de la enfermedad de Parkinson. Jahanshahi & Marsden (1988)

SÍNTOMAS MAYORES:	SÍNTOMAS MENORES:	
- Temblor.	- Disfonía.	- Dolor y otros síntomas sensoriales.
- Rigidez.	- Micrografía.	- Fatiga.
- Bradicinesia.	- Facies de máscara.	- Disfunción cognitiva y demencia.
- Acinesia /Bradikinesia	- Seborrea.	- Depresión.
- Problemas de equilibrio y marcha.	- Disfagia.	- Trastornos del sueño.
	- Síntomas autonómicos.	- Problemas sexuales.

Incluso después de 200 años y del apabullante aumento de la investigación sobre la enfermedad de Parkinson durante los últimos 50 años, el relato original de James Parkinson todavía sobresale por su concisión y su cuidadosa atención a los detalles observacionales. En el ensayo fundamental de 1817 se capturaron muchos de los síntomas descritos en la Tabla 7, una multitud de facetas clínicas de la enfermedad incluyendo elementos clave de la historia natural del Parkinson, varias de las características motoras más destacadas y algunos de sus elementos no motores. Finalmente, también dejó patente la devastadora progresión de la discapacidad en este trastorno, y su informe proporciona información instructiva sobre el curso de la enfermedad (Obeso et al., 2017).

Actualmente, para mejor comprensión de la condición, se habla de Parkinson idiopático (cuando el origen y la etiología son desconocidos) y de síndromes parkinsonianos (cuando la sintomatología implica los trastornos del movimiento asociados al Parkinson) (Hayes, 2019).

Antes de profundizar en las manifestaciones cardinales, psiquiátricas y cognitivas, considero relevante explicar brevemente la estructura cerebral más relacionada con el Parkinson, los ganglios basales.

Ganglios Basales y control motor

Todo movimiento, ya sea consciente o inconsciente, depende de un conjunto de contracciones musculares coordinadas por el cerebro y la médula espinal. Comprender cómo el cerebro dirige este complejo motor es esencial para entender tanto el comportamiento

“normal” como la causa de diversos trastornos neurológicos (Doya, 2000). Desde los reflejos simples, que se originan en los circuitos de la médula espinal, hasta los movimientos más complejos, controlados por los sistemas cerebrales, todos son ejecutados en última instancia por neuronas motoras en la médula espinal. Estas neuronas, que inervan directamente las fibras musculares para cambiar la posición de los huesos, están moduladas por los circuitos reflejos locales y controladas por el cerebro, principalmente a través de las neuronas motoras superiores ubicadas en la corteza motora y el tronco encefálico. Los sistemas de los ganglios basales y el cerebelo suministran a la corteza motora y al tronco encefálico la información sensorial, perceptiva y cognitiva necesaria para realizar movimientos complejos adecuados a cada situación (Turner & Desmurget, 2010). Por tanto, una de las estructuras protagonistas de esta enfermedad la constituyen los ganglios basales que reciben de forma masiva conexiones desde la corteza cerebral y del tálamo. Sin embargo, no tiene conexiones directas con la médula espinal y proyectan principalmente a la corteza cerebral a través del tálamo.

Anatómicamente está compuesto por tres partes (Figura 4):

- **Estructuras subcorticales**
 - o Estriado: comprendido por el núcleo caudado y el putamen (neostriado); y el estriado límbico o ventral.
 - o Globus pallidus (Globo pálido)
- Componente **diencefálico**: el núcleo subtalámico de Luys
- Componente **mesencefálico**, la sustancia negra (ó *locus niger*). Esta última, la sustancia negra comprende una porción compacta (*pars compacta*) de células dopaminérgicas pigmentadas (neuromelanina), y una porción reticulata (*pars reticulata*) de células gabaérgicas no pigmentadas.

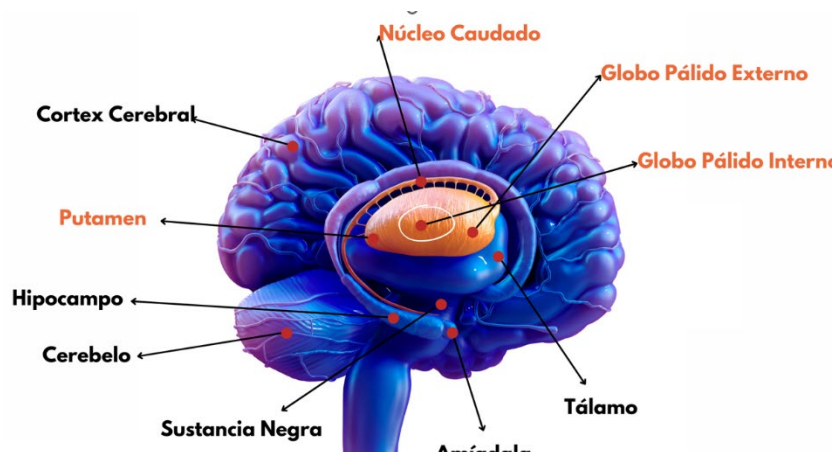


Figura 4. Los ganglios basales. BINCA GLOBAL (2023)

Las aferencias a los ganglios de la base tienen lugar principalmente al estriado, aunque también el núcleo subtalámico de Luys recibe proyecciones desde la corteza motora y premotora. Las eferencias de los ganglios de la base a la corteza vía tálamo tienen lugar a través del globo pálido interno y de la sustancia negra reticulata. Cada una de las entradas y salidas, así como los neurotransmisores utilizados se detallan a continuación para cada uno de los núcleos (Doya, 2000).

Las células que componen la pars compacta son dopaminérgicas y contienen neuromelanina, un pigmento oscuro que se forma por la oxidación y polimerización de la dopamina. Esta neuromelanina se acumula en grandes lisosomas granulares en los somas de las neuronas dopaminérgicas, dándole a la pars compacta su característica coloración oscura. También se encuentran células dopaminérgicas en el área ventral tegmental, una extensión media de la pars compacta. La pars compacta envía proyecciones dopaminérgicas al estriado, específicamente al caudado y al putamen (Bostan & Strick, 2018), y el efecto de estas proyecciones puede ser inhibitorio o excitador dependiendo de los receptores dopaminérgicos implicados (Kemp & Powell, 1971). La pars compacta recibe aferencias inhibitorias gabaérgicas desde el estriado. En la Figura 5 se expone este circuito de manera esquemática.

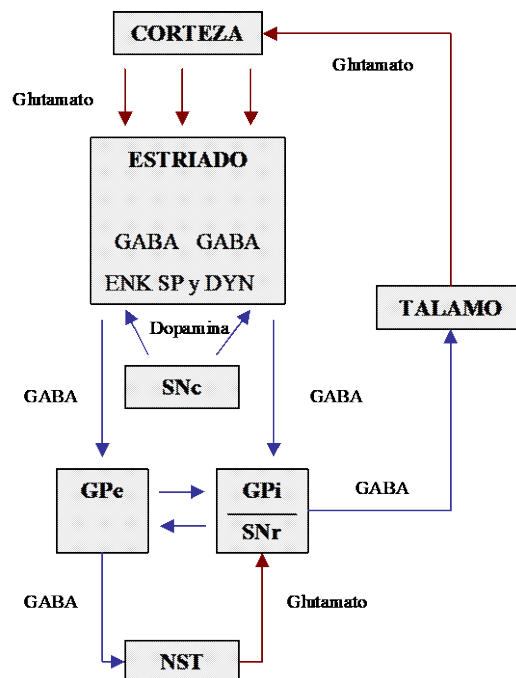


Figura 5. Modelo de los ganglios de la base. (Parent et al., 2000).

La Figura 5 muestra la organización funcional de los ganglios basales. Las líneas azules y rojas indican proyecciones inhibitorias y excitatorias, respectivamente. Abreviaciones: DYN, dinorfina; ENK, encefalina; GPe, globo pálido externo; GPi, globo pálido interno; SNc, sustancia negra pars

compacta; SNr, sustancia negra pars reticulada; SP, sustancia P; NST, núcleo subtalámico de Luys (Parent et al., 2000).

A continuación, se procede a describir las manifestaciones cardinales, las psiquiátricas y cognitivas y alguna comorbilidad.

MANIFESTACIONES CARDINALES

Temblor en reposo

En un primer momento fue descrito como aquel que “ocurre mientras la parte afectada se encuentra movimiento sin ser empleada, e incluso siendo controlada mediante la adopción de una moción voluntaria” (Parkinson, 1817). Posteriormente, se emplearon otras descripciones que la puntualizaban como un movimiento rítmico, involuntario y oscilatorio de una parte del cuerpo (Findley y Koller, 1995) que ocurre de manera involuntaria, se mantiene de forma continua en contra de la gravedad, su amplitud se incrementa durante el estrés mental y disminuye durante el movimiento voluntario (Deuschl et al., 1998). El temblor generalmente suele ser unilateral y localizarse en los miembros distales, generalmente en los brazos, pero raramente en las extremidades inferiores (Dirkx et al., 2018). Constituye un movimiento rítmico caracterizado en ocasiones por una continua y alternativa oposición del dedo índice y pulgar (Fernández del Olmo, 2001). La frecuencia media del temblor en enfermos de Parkinson es de 3-7Hz (Homayoun, 2018). y su amplitud es frecuentemente, aunque no siempre, mayor que en otras formas de temblor, como el temblor esencial o el temblor cerebeloso (Deuschl et al., 1996).

Del mismo modo puede afectar desde pocos grupos musculares hasta zonas mucho más amplias; en algunos casos a un solo dedo de la mano y mantenerse durante años antes de la aparición de otros síntomas, pero en otros casos puede afectar a ambas manos y piernas, así como los músculos del tórax, mandíbula y los labios (Paulson y Stern, 1997). El temblor en reposo disminuye cuando el miembro afectado realiza alguna tarea motora, pero aumenta cuando la tarea la realiza el miembro contralateral (Macerollo et al., 2019).

Rigidez

La rigidez de la enfermedad de Parkinson consiste en un incremento de la resistencia a un movimiento pasivo de un segmento de un miembro (como por ejemplo la flexión del codo). Esta rigidez o resistencia está presente durante todo el rango del movimiento (ya sea flexión o extensión), y se mantiene constante independientemente de la velocidad o de la fuerza con la que se realiza el movimiento, diferenciándola de la rigidez espástica en la cual la resistencia es dependiente de la velocidad y ángulo de movimiento, y no refleja una falta de relajación (Postuma et al., 2015). La rigidez frecuentemente es unilateral, pudiendo afectar a un solo brazo o pierna o a las cuatro extremidades, aparece muy precozmente en los músculos axiales del tronco y cuello y es apreciable en ocasiones por la disminución del péndulo de un brazo respecto a otro cuando se rota los hombros del paciente de un lado a otro (Homayoun, 2018).

Parkinson sólo describió el temblor en reposo con claridad inequívoca, mientras que en su ensayo no se encuentran descripciones de la rigidez o cualquier referencia a la rigidez de los músculos. De hecho, Charcot se atribuyó más tarde el reconocimiento de la rigidez como un signo característico de la enfermedad de Parkinson como ya mencionamos anteriormente.

Con la progresión de la enfermedad esta rigidez puede volverse tan severa que se perciba por el paciente incluso estando en reposo y puede desembocar en grandes dolores de los músculos afectados. Sin embargo, aunque la rigidez puede afectar a la velocidad de un movimiento voluntario, algunos pacientes con una rigidez severa tienen relativamente poco afectadas sus funciones motoras por lo que se desconoce el grado con el que la rigidez contribuye a los déficits motores (Paulson y Stern, 1997; Hartmann y Oertel, 1999). A veces una superposición resistencia tipo trinquete, conocida como “giro dentado” está presente, pero este signo no es universal ni específico (Postuma et al., 2015).

Bradicinesia

La bradicinesia se caracteriza por una desaceleración generalizada de los movimientos y por presencia de fatiga provocada por movimientos repetitivos. Muchos pacientes describen bradicinesia como “debilidad” “lentitud” o “cansancio”. Las manifestaciones más comunes de la bradicinesia son la reducción de la expresión facial (facies de máscara), dificultad en tareas de motricidad fina como abotonarse una chaqueta o mecanografiar, escritura más pequeña

(micrografía), dificultad para entrar en la cama o levantarse de una silla o coche, dar pasos más cortos (arrastrar los pies), y arrastre de las piernas (Homayoun, 2018).

Se sabe desde hace tiempo que los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan bradicinesia cuando realizan movimientos balísticos (Hallett y Khoshbin, 1980), cuando realizan movimientos que requieren elevados grados de precisión (Sheridan et al., 1987) o cuando siguen un objetivo en movimiento (Hufschmidt y Lucking, 1995).

En las personas con enfermedad de Parkinson los tiempos de reacción que implican varias respuestas están mucho menos afectados que los tiempos de reacción simple. En otras palabras, cuando el paciente conoce qué movimiento debe de realizar a continuación no es capaz de usar esa información de manera tan efectiva como los sujetos normales para acelerar su reacción, mientras que cuando tiene diferentes alternativas en función del estímulo su respuesta es normal (Rothwell, 1994).

Inestabilidad postural y desordenes de la marcha

También se pueden observar cambios en la marcha y el equilibrio. La marcha parkinsoniana típica se caracteriza por una base de sustentación estrecha, ritmo lento, longitud de zancada reducida, giros que requieren varios pasos para completarse, postura encorvada y reducción de la longitud de la zancada y del balanceo de brazos (Homayoun, 2018). A medida que avanza la enfermedad, pueden surgir más déficits en la marcha, como vacilación al inicio de los movimientos y durante las transiciones y congelación de la marcha. Se puede notar una inestabilidad leve tempranamente, pero una inestabilidad prominente y un historial de caídas en los primeros 5 años deberían llevar a considerar un diagnóstico alternativo (Kalia & Lang, 2015; Postuma et al., 2015). Siendo uno de los más frecuentes en enfermedad de Parkinson, también, por lo general, es el último de los cuatro signos cardinales en aparecer (Hoehn and Yahr, 1967).

Martín (1967) describió estos desordenes posturales que consisten en una ligera flexión de las rodillas, codos, tronco y cuello que dotan al paciente de una posición encorvada cuando este se encuentra de pie. Se observa también una flexión de las articulaciones de la muñeca y metacarpofalángica junto con una aducción de los brazos. El pie puede estar en flexión plantar con los dedos flexionados, pero con el hallux hiperextendido. Cuando el paciente está sentado tiende a inclinarse hacia un lado siéndole imposible corregir su postura sin ayuda. Por

otra parte, el paciente pierde la capacidad de realizar rápidos ajustes posturales, hecho que queda evidenciado cuando se le da un pequeño empujón en los hombros al paciente en posición bípeda, observando una serie de 2 ó 3 pequeños pasos hasta que recupera el equilibrio (Fernández del Olmo, 2001).

Parkinson (1817) describió con precisión los problemas de equilibrio y el peligro de caer en fases avanzadas de la enfermedad y señaló específicamente la relación entre una postura de flexión hacia adelante, la festinación y el riesgo de caída. Parkinson no sólo señaló la postura de flexión característica peculiar de los pacientes con enfermedad de Parkinson sino también los grados severos de esta flexión del tronco que ahora llamamos camptocormia o «síndrome de la columna doblada» (alteración postural adquirida, incapacitante, que se caracteriza por la flexión de la columna dorsolumbar, retroversión de la pelvis y flexión de las rodillas para conseguir que el centro de gravedad se mantenga sobre los pies) (Obeso et al., 2017).

La marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson se caracteriza por una menor amplitud del paso, una velocidad reducida, y un ritmo de cadencia mayor que sujetos sanos para cualquier velocidad dada. Otras características de la marcha parkinsoniana incluyen una mayor duración de la fase de doble apoyo, una asimetría entre las duraciones de la zancada junto con una inestabilidad postural, un reducido balanceo de brazos y un arrastre de los pies (Di Biase et al., 2020; Debû et al., 2018; Mirelman et al., 2019).

Nutt et al. (1993), propuso considerar los trastornos de la marcha en términos de jerarquía de mínimos, medianos y máximos niveles sensomotores. Los autores consideraron la marcha parkinsoniana de los primeros estadios de la enfermedad como trastorno medio, si bien asumían en estudios posteriores que genera dificultades en el equilibrio y en el arranque de la marcha que son característicos de la disfunción máxima.

Aunque los medicamentos dopaminérgicos mejoran ciertos aspectos de la marcha, como la velocidad y la longitud del paso, las características temporales y los síntomas episódicos como la congelación de la marcha (definida como la incapacidad repentina de continuar caminando a pesar de la intención de mantener la locomoción) tienen respuestas mucho más variables (Galna et al., 2015; Curtze et al., 2015). Los tratamientos dopaminérgicos de referencia también crean múltiples desafíos que pueden afectar aún más la marcha, incluidas las fluctuaciones en la respuesta motora (el llamado desgaste) y la discinesia (Sterling et al., 2015).

SÍNTOMAS NO MOTORES

Actualmente, una gran variedad de síntomas no motores se consideran parte integral de la enfermedad, y hay pruebas sólidas de que algunos de ellos, como la hiposmia (reducción en la capacidad para detectar olores), el estreñimiento, el trastorno de conducta del sueño con movimientos oculares rápidos (RBD) o perturbaciones del estado de ánimo como la depresión (Tolosa et al., 2007), pueden incluso ser las manifestaciones más tempranas de la enfermedad, pudiendo llegar a ocurrir años antes de que cualquiera de las características motoras definitorias esté presente (Pont-Sunyer et al., 2015).

Desde hace casi 20 años, estos síntomas no motores parecen ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de Parkinson de tipo acinético-rígido (Reijnders et al., 2009), sugiriendo que ciertos síntomas podrían estar relacionados con un fenotipo motor particular de la enfermedad (Kumru et al., 2007).

A continuación, se presenta una tabla con todos los síntomas no motores encontrados en la literatura científica (Tabla 3):

Tabla 8. Síntomas no motores más frecuentes. Pont-Sunyer et al. (2015). Elaboración propia

Significativos	No significativos
Pérdida del gusto	Frecuencia cardíaca anómala
Comportamiento de representación de sueños	Incontinencia urinaria
Anhedonia	Hipotensión postural
Pérdida de olor	Urgencia urinaria
Fatiga	Ansiedad
Pesadillas frecuentes	Frecuencia urinaria
Dolor inexplicable	Piernas inquietas
Constipación	Libido reducida
Dolor en el pecho	Chorro urinario débil
Alteraciones del estado de ánimo	Disfunción sexual
Apatía	Insomnio
Inatención	Diarrea
Intolerancia al calor/frío	Náuseas vómitos
Somnolencia diurna excesiva	Alucinaciones
Plenitud posprandial	
Sudoración excesiva	
Problemas de memoria	

En este artículo (Pont-Sunyer et al., 2015), evaluaron a 109 pacientes de Parkinson (criterios de inclusión: desarrollo de síntomas motores después de los 40 años, recién diagnosticados (hace menos de 1 año), con una valoración en la escala de Hoen y Yahr menor de 2,5 y que no presentaran problemas cognitivos y/o psiquiátricos), donde el 62% eran de procedencia española, como curiosidad. Contaron con grupo control (n=107) que fuera parejo en edad y género. No se encontraron correlaciones entre los síntomas no motores y la edad o el género. Sobre la Escala Hoen y Yahr se hablará en próximos apartados para mejor comprensión de estos datos.

En pacientes, los síntomas con mayor impacto funcional fueron apatía (68%), somnolencia diurna excesiva (65%), problemas de sueño (62%) y estreñimiento (59%). La carga de síntomas no motores no difirió entre los diferentes fenotipos motores del Parkinson, pero el estreñimiento y el insomnio ocurrieron más frecuentemente en sujetos acinético-rígidos que en sujetos temblorosos (21% vs. 45% para el estreñimiento, $P = 0,021$; 21% vs. 41% para insomnio, $P = 0,048$). Después de ajustar por edad y sexo, sólo estreñimiento en el momento de la evaluación) se asoció con el fenotipo acinético-rígido ($P < 0,005$).

El trastorno de conducta del sueño con movimientos oculares rápidos es una parasomnia que se caracteriza por la pérdida de la atonía normal del sueño REM, lo que permite la aparente representación de sueños durante el sueño REM. Se necesita una polisomnografía para su diagnóstico. Pero ¿qué hace tan especial este hecho? De acuerdo con Postuma et al. (2015), RBD es único entre todos los marcadores por tener, con diferencia, el mayor valor predictivo/especificidad en cuanto a sinucleinopatía. Tanto en estudios unicéntricos como multicéntricos, la gran mayoría de los pacientes con RBD idiopático desarrollarán una sinucleinopatía neurodegenerativa, que incluye enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia multisistema (complejo de Pick) (Gnarra et al., 2023; Schenck et al., 2013; Iranzo et al., 2014).

Además, la mayoría de los pacientes con RBD idiopáticos cumplen los criterios de enfermedad de Parkinson prodrómica (Gnarra et al., 2023) El riesgo pronunciado y la latencia prolongada convierten a los pacientes con RBD idiopáticos en una población objetivo convincente para ensayos neuroprotectores y terapia eventual. El tiempo de espera para la RBD es inusualmente largo: en los estudios más grandes, el intervalo medio entre la aparición de los síntomas de RBD y la enfermedad neurodegenerativa definida es de 13 años. Cabe señalar que sólo alrededor de 1/3 de los pacientes con enfermedad de Parkinson temprana tienen RBD, y es

probable que muchos tengan un subtipo de enfermedad caracterizado particularmente por demencia y peor función autónoma (Obeso et al., 2017).

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS Y COGNITIVAS

La alta prevalencia de deterioro cognitivo y complicaciones psiquiátricas ha cambiado la forma en que se conceptualiza la enfermedad de Parkinson (Weintraub & Burn, 2011) Esto se ha manifestado en los criterios de diagnóstico clínico revisados recientemente propuestos (Hoogland et al., 2017) que permiten que la demencia sea una condición comórbida en el momento del diagnóstico. Además, el reconocimiento de que algunos síntomas no motores pueden ser anteriores a la aparición de los síntomas motores ha llevado a proponer criterios y estratificación de riesgo para la enfermedad de Parkinson (Berg et al., 2015).

El síntoma no motor más significativo en esta enfermedad es el deterioro cognitivo progresivo (Obeso et al., 2017). De hecho, de acuerdo con Aarsland et al. (2017), está presente en el 25%-30% de los pacientes. Estos mismos autores, en su estudio longitudinal, demostraron que el 46% de los pacientes desarrollaron demencia después 10 años. Los déficits cognitivos tempranos a menudo incluyen pensamiento lento, problemas de memoria a corto plazo, problemas de atención y dificultad con la multitarea. Las etapas más avanzadas de los déficits cognitivos incluyen el deterioro de múltiples dominios, que pueden complicarse aún más por condiciones patológicas superpuestas asociadas a la edad, como enfermedad cardiovascular y Alzheimer (Homayoun, 2018). A esto hay que sumar que ningún medicamento ha demostrado eficacia para tratar el deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson (Cooney & Stacy, 2016).

El deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson demuestra una amplia gama de gravedad, tasa de progresión y dominios cognitivos afectados (Goldman et al., 2014). La gravedad fenotípica varía desde cambios sutiles como bradifrenia, procesamiento más lento, hasta quejas cognitivas subjetivas sin evidencia objetiva de disfunción cognitiva, en los que los déficits cognitivos mayores que los típicos del envejecimiento normal son evidentes en las pruebas neuropsicológicas estandarizadas y reflejan una disminución del funcionamiento anterior, pero no interfieren significativamente con el funcionamiento diario (Goldman and Sieg, 2020).

En la demencia en enfermedad de Parkinson los déficits cognitivos más graves, afectan a más de un dominio y suelen interferir significativamente con las actividades de la vida diaria. Hay autores que, en relación a las quejas subjetivas de muchos pacientes, la ansiedad y la depresión podrían asociarse con dichas dificultades cognitivas o de memoria autoinformadas (Koster et al., 2015). Estas quejas cognitivas subjetivas sugieren que deberían ser monitoreadas ya que pueden anunciar un deterioro cognitivo y a menudo van acompañadas de cambios en pruebas objetivas, aunque no siempre (Hong et al., 2018).

La frecuencia de deterioro cognitivo leve en pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Parkinson es aproximadamente del 15 % al 25 % (Weintraub et al., 2015). En los casos prevalentes de pacientes con enfermedad de Parkinson (es decir, no diagnosticados recientemente), el deterioro cognitivo leve ocurre en 20 %-60% de los casos, media 26% (Corallo et al., 2017). El deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson aumenta 6 veces el riesgo de conversión a demencia (Hanagasi et al., 2017). Aunque la progresión a demencia no es inevitable, se desarrolla hasta en el 80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson de mayor duración, especialmente después de 15 a 20 años.

Cuerpos de Lewy

Fritz Heinrich Lewy, en el año 1912, identificó los agregados proteicos que definen la enfermedad de Parkinson en algunas regiones del cerebro fuera de la sustancia negra. Años después, en 1919, Konstantin Nikolaevich Tretiakoff encontró agregados similares en la sustancia negra y les puso el nombre de Lewy. En la década de 1990, se identificó la proteína α -sinucleína como el componente principal de la patología de Lewy, y se demostró que su agregación era fundamental para la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la atrofia multisistémica (Goedert et al., 2013).

La demencia es común en la enfermedad de Parkinson, como ya he mencionado, especialmente en casos avanzados (Reid et al., 2011). Se realiza un diagnóstico de demencia en la enfermedad de Parkinson cuando se desarrolla deterioro cognitivo en un paciente con enfermedad idiopática de larga evolución, mientras que la demencia se desarrolla dentro del año de la aparición de los signos parkinsonianos en los casos de demencia de cuerpos de Lewy (McKeith et al., 2005). Ambas patologías muestran perfiles neuropatológicos similares, incluida

la presencia de patología de Lewy cortical generalizada con α -sinucleína positiva (Goedert et al., 2013). Muchos casos también tienen placas y ovillos de tipo Alzheimer (Kosaka & Manabe, 2010). Por el contrario, un número sustancial de personas con enfermedad de Alzheimer desarrollan patología de Lewy, especialmente en la amígdala (Savica et al., 2019). Algunos individuos con mutaciones SNCA desarrollan tanto enfermedad de Parkinson como demencia de cuerpos de Lewy.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson varía dramáticamente en sus manifestaciones clínicas y pronóstico general, lo que sugiere que puede ser divisible en subtipos. Definir diferentes subcategorías es clave para comprender los mecanismos subyacentes de la enfermedad, predecir el curso de la enfermedad y, eventualmente, diseñar estrategias de manejo personalizadas más eficientes (Fereshtehnejad et al., 2015).

No existe un consenso científico sobre lo que trataríamos de clasificar como “tipos de Parkinson”, no obstante, cada vez es más evidente que la enfermedad de Parkinson no es una entidad única sino más bien un trastorno neurodegenerativo heterogéneo (Thenganatt, & Jankovic, 2014). Se han identificado varios subtipos de la enfermedad, pero los mecanismos patogénicos que subyacen a la heterogeneidad clínico-patológica observada aún no se comprenden bien. Por este motivo, se suele hablar más de fenotipos (Jia et al., 2022) que serán abordados en el apartado de factores de riesgo.

Sin embargo, varios estudios previos utilizaron análisis de conglomerados (*clusters*, en inglés) para definir los subtipos clínicos de enfermedad de Parkinson según la gravedad motora, las complicaciones motoras, algunas características no motoras y la edad de inicio. Para arrojar luz sobre este punto, voy a basarme en el estudio Fereshtehnejad et al. (2015) de que incluyó pruebas motoras estandarizadas, un perfil extenso de manifestaciones no motoras, evaluación neuropsicológica y polisomnografía.

Tabla 9. Batería de pruebas para la definición de subtipos en enfermedad de Parkinson.
Fereshtehnejad et al. (2015). Elaboración Propia

Severidad motora y subtipos
Subescalas I a IV de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)
Escala de Hoehn y Yahr
Puntuación de deterioro motor: "A" = suma de los ítems de la UPDRS-Parte III sobre expresión facial, temblor, rigidez y bradicinesia (sensible a la dopamina), y "B" = suma de los ítems de la UPDRS-Parte III relacionados con el habla y el deterioro axial (no responde a la dopamina)
Complicaciones motoras
Discinesia: suma de UPDRS Parte IV
Fluctuación: suma de UPDRS Parte IV
Subtipos motores
Puntuación de inestabilidad postural-marcha-dificultad
Puntuación de congelación-tragar-habla
Predominio de cada manifestación central del parkinsonismo
Ratio de Schiess
Lado afectado de inicio
Índice de asimetría
Relación axial-miembro
Presencia de caídas, congelamiento, ahogo y babeo
Pruebas cuantitativas motoras
Prueba del tablero perforado de Purdue (Purdue Pegboard test)
Timed Up-and-Go
Prueba de toque alternativo
Estado cognitivo
Prueba Mini Mental
Evaluación neuropsicológica para documentar el deterioro cognitivo leve: El deterioro cognitivo leve se definió al inicio del estudio de acuerdo con las pautas del Grupo de Trabajo de la Sociedad de Trastornos del Movimiento de 2012 utilizando 5 dominios cognitivos. También se clasificó de acuerdo con: <ul style="list-style-type: none"> - Dominio único versus dominio múltiple - Subtipo: <ul style="list-style-type: none"> + frontal = ya sea deterioro de la atención o funciones ejecutivas o memoria verbal episódica (recuerdo libre) o una combinación de estos 3 dominios, o + Posterior = capacidades visuoespaciales deterioradas. Los pacientes se agruparon como solo frontal, solo posterior o frontal más posterior.
Manifestaciones autonómicas
Escala unificada de calificación de atrofia multisistémica
Hipotensión ortostática: caídas de la presión arterial sistólica y diastólica medidas manualmente en decúbito supino y después de 1 minuto de estar de pie.
Manifestaciones psiquiátricas
Depresión: Inventario de Depresión de Beck II.25
Ansiedad: Inventario de Ansiedad de Beck.
Apatía: UPDRS Parte I-3
Alucinaciones/Ilusiones: la sección de alucinaciones/ilusiones del Cuestionario de Psicosis de Parkinson.
Trastornos del control de los impulsos: entrevista sistemática sobre paranoia, juego compulsivo, hipersexualidad, gasto excesivo y <i>punding</i> (Comportamiento estereotipado)

Trastornos del sueño
Densidad porcentual de la actividad muscular tónica y fásica de movimientos oculares rápidos (REM) durante la polisomnografía nocturna (PSG)
Disfunción autonómica cardíaca: basada en electrocardiograma de PSG en vigilia, evaluando dominios de tiempo (intervalo RR medio y desviación estándar RR) y dominios de frecuencia (frecuencia alta, baja y muy baja), evaluados en un subconjunto de pacientes.
Insomnio: Índice de Gravedad del Insomnio (Insomnia Severity Index)
Somnolencia diurna: escala de somnolencia de Epworth
Sentidos especiales
Olfato: Prueba de identificación del olfato de la Universidad de Pensilvania (versión de 40 ítems) (<80 % de las normas ajustadas por edad/sexo = hiposmia)
Visión de los colores: prueba Farnworth-Munsell 100 Hue (puntuación de error >125% de las normas ajustadas por edad = discriminación de los colores deteriorada)

Como se puede observar, existen numerosas pruebas de valoración y a veces esto dificulta que la comunidad científica pueda unificar criterios. Sin embargo, las 2 escalas clínicas más empleadas y referenciadas son las que van a ser explicadas a continuación. Porque, además, son las empleadas en las publicaciones que conforman la tesis.

La escala de Hoehn y Yahr (H&Y)

Esta escala fue publicada en 1967 para definir y unificar criterios entre la comunidad científica sobre el nivel de discapacidad producido por la enfermedad de Parkinson, así como para tratar de medir su progresión (Hoehn & Yahr, 1967; Modestino et al., 2018; Meldrum, 2023). La escala se divide en 5 niveles:

- **Nivel 1:** Los síntomas (temblor, rigidez, bradicinesia) son leves y, por lo general, no interfieren en las tareas vida diaria. Estos síntomas suelen aparecer en un solo hemicuerpo.
- **Nivel 2:** Los síntomas son más notables. Cada persona es diferente y, por tanto, pueden presentar temblor, rigidez y otros síntomas motores. Estos síntomas pueden afectar a ambos hemicuerpos y se suelen experimentar problemas en la marcha.
- **Nivel 3:** La sintomatología empeora. Este estadio se considera como el nivel medio, mientras que los anteriores son los niveles iniciales o tempranos de la enfermedad. El principal síntoma es la pérdida de estabilidad, por lo que girar en marcha puede desembocar en caídas, y estas suelen suceder con mayor frecuencia.

- **Nivel 4:** Los síntomas están completamente desarrollados y causan debilidad. Las personas en este nivel pueden caminar, pero suelen necesitar de apoyos externos como bastones o andadores para mayor seguridad. Las personas afectadas ya no pueden vivir solas y necesitan apoyos en las actividades de la vida diaria.
- **Nivel 5:** Los síntomas en este nivel dejan a la persona completamente debilitada. Las piernas pueden volverse tan rígidas que es imposible caminar y se necesita hacer uso de sillas de ruedas para moverse. Las personas en este estadio necesitan apoyo 24 horas al día.

Como ya he mencionado en varias ocasiones en este texto, la edad es el principal factor de riesgo para casi cualquier patología y, en enfermedad de Parkinson, independientemente del momento de aparición de la enfermedad, las personas de mayor edad tienden a presentar mayor nivel en la escala H&Y (Aarsland et al., 2017). Las puntuaciones más altas de H&Y se han relacionado también con un deterioro cognitivo más rápido en pacientes con enfermedad de Parkinson (Modestino et al., 2018), y, en general, los pacientes con puntuaciones H&Y más altas reportan una peor calidad de vida (Zhao et al., 2021).

Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)

La UPDRS (del inglés, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)*), es sin duda la escala de calificación más utilizada en la enfermedad de Parkinson (Ramsey et al., 2020; Goetz et al., 2008; Lu et al., 2021) y está respaldada por la Sociedad de Desórdenes del movimiento (del inglés, *Movement Disorder Society (MDS)*) como la escala de calificación recomendada para medir la discapacidad de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, aunque MDS-UPDRS se utiliza ampliamente, existe evidencia publicada limitada sobre su rendimiento de medición en las primeras etapas de la enfermedad (Regnault et al., 2019). Por lo tanto, no está claro hasta qué punto la MDS-UPDRS es apropiada para estudiar la progresión en la EP, especialmente cuando se examina la progresión desde las primeras etapas de la enfermedad. Esta falta de evidencia sobre el desempeño de MDS-UPDRS en la enfermedad temprana también cuestiona si es una medida de resultado apropiada para usar en el desarrollo clínico de aquellas intervenciones centradas en modificar algún aspecto de la enfermedad (Regnault et al., 2019).

A continuación, se presenta un resumen de cada una de sus partes principales:

Tabla 10. Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS). Goetz et al. (2008). Elaboración propia

Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)
Parte I (experiencias no motoras de la vida diaria)
Evalúa el impacto no motor de la enfermedad de Parkinson (EP) en las experiencias de la vida diaria de los pacientes. Tiene 13 preguntas. La Parte IA es administrada por el evaluador (seis preguntas) y se centra en conductas complejas. La Parte IB es un componente del Cuestionario del Paciente autoadministrado que incluye siete preguntas sobre experiencias no motoras de la vida diaria.
Parte II (experiencias motoras de la vida diaria)
Se incluyen aspectos como el habla, salivación y babeo, masticación y deglución, actividades para comer, vestirse, higiene, escritura, hobbies y otras actividades, darse la vuelta en la cama, temblor, levantarse de la cama, de un asiento o del coche, caminar y equilibrio, bloqueos de la marcha
Parte III (exploración motora)
Esta parte de la escala evalúa los signos motores de la enfermedad de Parkinson. El evaluador debe "evaluar lo que ve."
Parte IV (complicaciones motoras).
En esta sección, el evaluador utiliza información histórica y objetiva para evaluar dos tipos de complicaciones motoras, discinesias y fluctuaciones motoras, que incluyen la distonía en situación OFF.

En la tabla 10 podemos observar como las partes I y II son cuestionarios; 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. 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 cumplimenta (Goetz et al., 2019).

FACTORES DE RIESGO

Algunos de los factores de riesgo ambientales que pueden inducir enfermedad de Parkinson (o afecciones similares al Parkinson) bien reconocidos por la literatura científica incluyen antecedentes de exposición a pesticidas, herbicidas y/o fungicidas, consumo de agua

de pozo, ocupaciones agrícolas, exposición a altos de niveles de determinados metales, encefalitis víricas y traumatismos cerebrales (Chen & Ritz, 2018; Dickson et al., 2009).

Otra faceta que enturbia la distinción entre medio ambiente y genética es la epigenética, donde las modificaciones bioquímicas de los nucleótidos del ADN pueden afectar la expresión genética (Elsworth, 2020). Estas alteraciones pueden heredarse, pero también pueden ser inducidas por exposición a toxinas, estilo de vida e incluso verse influenciado por el microbioma intestinal (Bullich et al. 2019). Así, parece probable que los cambios epigenéticos jueguen un papel importante en la etiología y patogénesis en algunos casos de enfermedad de Parkinson (van Heesbeen y Smidt 2019), y, de acuerdo con numerosos autores, es evidente que el gen de la proteína α -sinucleína es particularmente propenso a la modificación epigenética (Sharma et al. 2019; Elsworth, 2020; Dickson et al., 2009). Diferentes estudios realizados sobre familias parecen indicar que una sola mutación en el gen de esta proteína en humanos puede ser suficiente para provocar cambios que se manifestaran clínicamente en la enfermedad de Parkinson (Schapira, 1999). Además, estudios con gemelos utilizando la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET) parecen indicar una concordancia de la enfermedad de Parkinson en portadores de idéntico material genético (Schapira, 1999). No obstante, Tanner et al. (1999) postularon que no había dicha predisposición si en la enfermedad surgía antes de los 50 años.

Principales genes relacionados con enfermedad de Parkinson

El PARKLRRK2 es de los más claramente identificados. Las mutaciones en LRRK2 son los cambios patogénicos más comunes relacionados con la enfermedad de Parkinson autosómica dominante (Paisán-Ruiz et al., 2004; Zimprich et al., 2004). Representan del 3% al 41% de los casos familiares y también se encuentran en una tasa menor en casos aparentemente esporádicos (Brice, 2005). El fenotipo de LRRK2 p.G2019S Esta mutación es indistinguible de la de la enfermedad de Parkinson idiopática, aunque el temblor es más común y el temblor de las piernas puede ser una pista diagnóstica útil (Healy et al., 2008). La mutación p.G2019S es, con diferencia, la más prevalente debido a un efecto fundador (Obeso et al., 2017).

Otros genes muy estudiados son el PARK-SNCA (Nussbaum, 2017; Post et al., 2020), el PARK-VPS35 (Vilariño-Güell et al., 2011; Zimprich et al., 2011) y el GBA (Goedert et al., 2013).

Las mutaciones homocigotas en el gen que codifica la enzima glucocerebrosidasa (GBA), que dan lugar a la acumulación lisosomal de glucocerebrosido, causan la enfermedad de Gaucher (trastorno hereditario en el cual una enzima que descompone grasa no funciona correctamente y el resultado de una acumulación de ciertas sustancias grasas en determinados órganos); la probabilidad de desarrollar enfermedad de Parkinson entre las personas con enfermedad de Gaucher antes de los 80 años es de entre 9% y 12%, en comparación con la población general (2,6%). Además, los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen cinco veces más probabilidades de portar mutaciones de GBA que los controles sanos (Francelle & Mazzulli, 2022).

Los portadores heterocigotos de la mutación GBA (sin enfermedad de Gaucher) también tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson (Visanji et al., 2016). Entre las personas con enfermedad de Gaucher, la probabilidad de desarrollar EP antes de los 80 años es del 9 al 12%, en comparación con el 2,6% en la población general. Además, los pacientes con EP tienen cinco veces más probabilidades de portar mutaciones de GBA que los controles sanos (Visanji et al., 2016).

Incluso con los conocimientos actuales sobre genética y patología, definir la enfermedad de Parkinson sigue siendo un desafío (Obeso et al., 2017). Además, las variantes en los genes que causan la enfermedad de Parkinson y otros genes pueden conferir riesgo de padecerla, lo que eventualmente puede conducir a una mayor subestratificación de los pacientes con enfermedad de Parkinson. El estudio de asociación genómica más grande y reciente realizado en aproximadamente 19.000 pacientes con enfermedad de Parkinson y aproximadamente 100.000 controles de ascendencia caucásica, estableció una asociación consistente de 26 loci genéticos independientes con el riesgo padecer la enfermedad (Nalls et al., 2014).

Es cada vez más claro que el inicio de la enfermedad de Parkinson no puede atribuirse a un solo factor y que, en la mayoría de los casos, es el resultado de una desafortunada combinación de polimorfismos genéticos, cambios epigenéticos y diversos factores ambientales (Elsworth, 2020).

Por otra parte, alrededor de los años 90 se registró en varios estudios una disminución de la actividad del complejo I de la respiración mitocondrial en la sustancia negra de los enfermos de Parkinson (Schapira, 1989, 1990), y barajaron la posibilidad de que mutaciones de uno o más genes mitocondriales responsables de la codificación del complejo I pueden determinar esa alteración, si bien la causa de la disminuida actividad del complejo I sigue siendo

un misterio. A este respecto, Chen et al. (2022) muestran que los astrocitos (consideradas las células sostén del Sistema Nervioso Central), al igual que las neuronas, son susceptibles a defectos mitocondriales y que estos podrían tener un impacto en su reactividad y capacidad para soportar las neuronas en la enfermedad de Parkinson.

La edad de inicio de la enfermedad supone una curva en forma de campana con media en los 55 años para ambos sexos y con un rango de edad desde los 20 a los 80 años. La aparición de la enfermedad de Parkinson entre los 20 y 40 años se conoce como Parkinson de inicio precoz. La enfermedad de Parkinson afecta a todas las razas y se observa en todas las regiones del mundo sin predilección para uno de los dos sexos, si bien parece que es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación de 3:2 (Rowland, 2000).

TERAPIA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

Tradicionalmente, cualquier patología siempre ha sido estudiada desde el estamento médico tratando de encontrar aquellos fármacos, ya sea de sustancias naturalmente presentes en la naturaleza o sintetizadas en laboratorios, que pudieran paliar los efectos de dicha patología (Meldrum et al., 2023). Desde siempre, especialmente tras el declive del apogeo del cristianismo en la Edad Media y su prohibición de las autopsias, las intervenciones quirúrgicas han centrado el foco de atención como medida alternativa y/o complementaria a la farmacología (Elsworth, 2020). Desde hace varias décadas, el papel que juega el ejercicio físico y el incremento de la actividad física diaria se han mostrado como terapias efectivas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Es sobre estos tres elementos sobre los que va a versar este apartado.

Terapia farmacológica

Los primeros acercamientos al tratamiento farmacológico en enfermedad de Parkinson comenzaron en 1860, en París (Watts y Koller, 1997), a través del uso de extractos de *Hyoscyamus niger* (empleado por curanderos y “magos”, que producía síntomas a nivel central como somnolencia, para luego manifestarse síntomas de excitación que están acompañados de alucinaciones visuales y táctiles, además de delirio y episodios de manía); de *Atropa belladonna*

(planta muy venenosa de la cual se extrae la atropina); y de *Datura stramonium* (cuyas sustancias psicoactivas principales, los alcaloides atropina y escopolamina, se usan de modo legítimo en el tratamiento de diversos trastornos médicos). Estos extractos contenían componentes anticolinérgicos cuya acción principal era bloquear la acción del neurotransmisor acetilcolina en el cerebro y, debido a su interacción con neuronas dopaminérgicas, ejercen una acción beneficiosa sobre los síntomas del Parkinson (Ward, 2000). Aunque produce efectos secundarios como visión borrosa, estreñimiento, sequedad de la boca, retención urinaria además de depresión, pérdida de memoria y alucinaciones en personas de más edad (Jahanshahi y Marsden, 1998).

Sin embargo, no fue hasta el descubrimiento de la deficiencia dopaminérgica en el estriado de pacientes con Parkinson en estudios postmortem (Ehringer & Hornykiewicz, 1960) y la observación de la reducida excreción de dopamina en la orina de enfermos de Parkinson realizada por Barbeau (1962) marcó lo que sería el comienzo de la nueva era en el tratamiento de la enfermedad (Watts y Koller, 1997). No obstante, el uso directo de la dopamina como tratamiento en la enfermedad de Parkinson no es posible debido a que esta sustancia no atraviesa la barrera hematoencefálica. Por ello se utiliza la L-dopa que sí la atraviesa y una vez en el cerebro se convierte, gracias a la acción de la enzima dopa-descarboxilasa, en dopamina (Jahanshahi y Marsden, 1998). Fueron Cotzias et al. (1967) quienes publicaron el artículo fundamental que inició la era de la levodopa en la enfermedad de Parkinson. Los efectos beneficiosos iniciales fueron confirmados 2 años más tarde por Yahr et al. (1969) en un ensayo doble ciego controlado con placebo de levodopa en 60 pacientes con parkinsonismo, El 81% de los cuales logró una “mejora general significativa”.

Aunque desde entonces se han introducido otros fármacos, la levodopa sigue siendo el tratamiento más eficaz de los síntomas motores relacionados con la enfermedad de Parkinson. A pesar de sus claros beneficios, existen muchas limitaciones asociadas con el tratamiento inicial con levodopa (como náuseas, somnolencia, aturdimiento ortostático) y con la terapia crónica con levodopa (como fluctuaciones motoras y discinesia, alucinaciones y otros efectos secundarios psiquiátricos). Si se comprendieran mejor sus efectos clínicos y farmacológicos, la respuesta a la levodopa se podría optimizar ajustando hábilmente su dosis y adaptándola a las necesidades de cada paciente. Además, se están desarrollando nuevas formulaciones de levodopa para mejorar la respuesta al tratamiento (Obeso et al., 2017).

La levodopa se ha utilizado clínicamente durante más de medio siglo, pero su mecanismo de acción en la enfermedad de Parkinson aún no se comprende completamente. La

noción tradicional de que el aminoácido actúa principalmente como precursor de la dopamina (al ser descarboxilado en dopamina y luego reponer el neurotransmisor deficiente en el cuerpo estriado) ha sido cuestionada porque este supuesto mecanismo no explica la pérdida de la respuesta de larga duración, el desarrollo de discinesias y otros efectos clínico-farmacológicos. Además, los estudios han encontrado que la levodopa en sí misma sirve como neurotransmisor y se convierte de forma no enzimática en varios compuestos biológicamente activos, como la 2,4,5-trihidroxifenilalanina, una excitotoxina (LeWitt & Fahn, 2016). Además de su posible efecto excitotóxico, ha existido la preocupación de que la levodopa podría ser neurotóxico como consecuencia de las especies reactivas de oxígeno generadas por el metabolismo oxidativo del fármaco. Aunque existe cierto apoyo a la neurotoxicidad inducida por levodopa en estudios in vitro, numerosos estudios in vivo, clínicos y patológicos, no han logrado proporcionar evidencia convincente de que la levodopa cause la muerte celular (Olanow, 2015).

La posibilidad de que la levodopa pueda acelerar la degeneración neuronal y la progresión clínica fue abordada en parte por el estudio ELLDOPA (Intervención temprana vs tardía con Levodopa) (Parkinson Study Group, 2004; Jankovic et al., 2015). El estudio ELLDOPA fue un ensayo prospectivo, doble ciego, en el que 361 pacientes con enfermedad de Parkinson temprana (la duración de los síntomas fue inferior a 1 año) y no tratada fueron asignados al azar para recibir levodopa en dosis de 150, 300 o 600 mg/día o placebo. El criterio de valoración fue el cambio en la puntuación de la Escala UPDRS entre la visita inicial y la visita final realizada después de 9 meses de tratamiento farmacológico y 2 semanas de lavado del fármaco. Como se esperaba, los pacientes que recibieron cualquier dosis de levodopa mostraron reducciones significativas en la puntuación UPDRS en comparación con placebo, incluso 2 semanas después de la interrupción de la levodopa (Jankovic et al., 2015). Este hallazgo se ha interpretado como evidencia contra la neurotoxicidad de la levodopa porque si la levodopa fuera tóxica la puntuación UPDRS en los grupos de levodopa debería deteriorarse en mayor grado que en el grupo placebo después del lavado del fármaco. Por tanto, el estudio ELLDOPA sugirió firmemente que la levodopa no empeora la progresión de la enfermedad. Además, fue el primer estudio controlado que demostró de manera concluyente un beneficio motor dosis-dependiente y discinesias inducidas por levodopa (Obeso et al., 2017).

Sin embargo, algunas de las limitaciones que otros autores encontraron en este estudio fueron que el lavado de 2 semanas puede no haber sido suficiente debido al posible efecto farmacodinámico de larga duración (semanas o meses) de la levodopa. Además, contrariamente al resultado clínico, las exploraciones DAT SPECT mostraron una pérdida significativamente mayor de la densidad DAT en los grupos de levodopa en comparación con el

placebo. Sin embargo, esto puede reflejar el efecto de la levodopa sobre la regulación de la DAT en lugar de una reducción real de las terminales dopaminérgicas (Obeso et al., 2017).

Las complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) asociadas con la terapia crónica con levodopa representan un desafío importante en el tratamiento (Vijayakumar & Jankovic, 2016; Aquino, 2015). En un gran estudio prospectivo, el 29% de 352 pacientes inicialmente inscritos en la terapia antioxidante con deprenil y tocoferol para el parkinsonismo (DATATOP) que recibieron tratamiento con levodopa durante una media de 12 meses tuvieron discinesia inducida por levodopa y después de 20,5 meses de tratamiento con levodopa, la mitad experimentó un fenómeno de desaparición (Parkinson Study Group, 1996). En el estudio ELLDOPA, el 16,5% de los pacientes en el grupo de 600 mg desarrollaron discinesia después de sólo 40 semanas de tratamiento (Jankovic et al., 2015).

La discinesia inducida por levodopa se puede clasificar en “discinesia de dosis máxima”, “discinesia difásica” y “disonía fuera del período”, pero algunos pacientes tienen una combinación de estas y otras formas de discinesias (Luquin et al., 1992; Vijayakumar & Jankovic, 2016) La discinesia de dosis máxima se manifiesta típicamente a través de movimientos estereotipados del cuello y la cabeza, movimientos oscilantes (coreiformes) del tronco o movimientos balísticos de las extremidades. Algunos pacientes también experimentan “discinesia respiratoria”.

La discinesia difásica se caracteriza por un patrón de parkinsonismo-discinesia-mejoría-discinesia-parkinsonismo. Por lo general, se manifiesta por la aparición de estereotipia unilateral de las piernas seguida de otros movimientos involuntarios anormales que involucran el cuerpo ipsilateral y luego el contralateral dentro de los 10 a 15 minutos posteriores a la ingestión de levodopa, que duran aproximadamente 15 minutos, después de lo cual hay una mejoría del parkinsonismo durante varias horas. seguido de recurrencia de discinesia transitoria a medida que disminuyen los niveles de levodopa (Obeso et al., 2017).

Sabiendo que la medicación con levodopa suele desembocar en discinesia, ¿por qué los pacientes prefieren seguir tomándola? Pues, aunque estar “ON” sin discinesia es claramente el estado más deseable, en muchos pacientes la discinesia es relativamente leve y prefieren estar “ON” con discinesia en lugar de “OFF”. Algunos pacientes, sin embargo, tienen discinesia molesta y en ocasiones incluso incapacitante (Kim et al., 2023).

Para concluir con este apartado, me gustaría dejar reflejadas cuáles son las nuevas formulaciones de levodopa con las que se trabaja actualmente (Tabla 5):

Tabla 11. Nuevas formulaciones de la levodopa. Jost et al. (2023); Soileau et al. (2022); LeWitt et al. (2023); Wang & Shih (2023). Modificado de Obeso et al. (2017). Elaboración propia

Nuevas formulaciones de levodopa
IPX066 – Carbidopa/levodopa de liberación prolongada que contiene levodopa de liberación inmediata y de liberación prolongada
XP21279 – profármaco de levodopa transportado activamente que se absorbe activamente mediante transportadores de nutrientes de alta capacidad
Píldora acordeón (AP09004) : formulación de levodopa/carbidopa de liberación prolongada con propiedades gastrorretentivas multicapa película, se despliega en el estómago
DM1992 – levodopa gastrorretentiva de liberación prolongada en tableta bicapa que contiene levodopa de liberación inmediata y de liberación prolongada
Microcomprimido de Carbidopa/Levodopa – carbidopa/levodopa dispersable 5/1,25 mg administrada mediante dispensador electrónico.
ODM- 101 – levodopa/entacapona más 65 o 105 mg de carbidopa
Levodopa deuterada – el enlace deuterio-carbono es más fuerte que el enlace hidrógeno-carbono, prolongando así la vida media de la levodopa
Éster metílico de levodopa – administración transdérmica de levodopa
Gel intestinal de levodopa-carbidopa – gel acuoso de carboximetilcelulosa administrado continuamente al yeyuno proximal a través de un tubo de gastroyeyunostomía percutáneo conectado a una bomba de infusión portátil
CVT-301 – polvo inhalable de levodopa sin carbidopa
ND0612 – formulación líquida de carbidopa/levodopa administrada por vía subcutánea a través de un dispositivo de bomba de parche

Intervenciones Quirúrgicas

La neurocirugía también ha hecho contribuciones sustanciales a la enfermedad de Parkinson y ha desarrollado una cantidad sorprendentemente grande de estrategias quirúrgicas, algunas con fundamentos cuestionables, otras mejor concebidas (Obeso et al., 2017). La evolución de las intervenciones quirúrgicas para tratar los trastornos del movimiento ha estado marcada por diversos intentos de afectar áreas anatómicas específicas con el objetivo de aliviar los déficits observados. En sus inicios, estas aproximaciones no se basaban en principios científicos sólidos, sino que eran más de tipo empírico y a menudo surgían como una búsqueda desesperada de blancos efectivos (Vitek, 1997). Durante ese período, los principales objetivos de estas intervenciones incluían principalmente el asa lenticular o fascículo lenticular, el globo pálido, el caudado y el putamen que se extirpaban o seccionaban (Meyers, 1942).

Las primeras intervenciones estereotáxicas (técnica quirúrgica mínimamente invasiva que se realiza a través de una guía geométrica con instrumentos fijos en la cabeza, permitiendo

localizar un blanco predeterminado) en seres humanos se llevaron a cabo en la década de los 40, antes de la aparición de la levodopa. Consistían en la colocación de un electrodo en una región cerebral específica para provocar una pequeña lesión en esa área. Estos procedimientos estereotáxicos se realizaron en varios países y fueron llevados a cabo por diversos investigadores (Koller, et al., 1999). Hassler y Reichert (1954) identificaron una zona en el tálamo ventrolateral, conocida como núcleo ventral intermedio, que se convirtió en la elección preferida para reducir el temblor mediante la interrupción de la transmisión a lo largo de los tractos corticoespinales. Los neurocirujanos exploraron diversas áreas, desde la corteza hasta los pedúnculos y pirámides cerebrales, con resultados variados y efectos secundarios no deseados. Aunque estas lesiones lograban mitigar el temblor, la debilidad motora que las acompañaba, aunque incapacitante, parecía ser una opción preferible (Obeso et al., 2017).

Con el avance de las tecnologías en medicina, se probó a seccionar la cabeza del caudado y se demostró que era posible intervenir en los ganglios basales para aliviar los síntomas parkinsonianos (Myers, 1940). Esto sentó las bases para la noción de que el llamado sistema extrapiramidal podría alcanzarse y manipularse para obtener beneficio clínico sin la debilidad que acompañaba a la lesión del sistema piramidal. La ablación quirúrgica de los ganglios basales, predominantemente el pálido y más tarde el tálamo, alcanzó su apogeo en las décadas de 1950 y 1960 y continuó a buen ritmo hasta la introducción de la levodopa y la constatación de sus beneficios (Obeso et al., 2017).

Posteriormente, se produjo un período de casi extinción de los procedimientos quirúrgicos hasta la década de 1990. Dos factores impulsaron la reevaluación de la cirugía en ese momento:

- Las mejoras en las técnicas estereotáxicas gracias a las tomografías computarizadas y resonancias magnéticas, que aumentaron significativamente la precisión quirúrgica.
- La comprensión de las limitaciones de los tratamientos farmacológicos y la aparición de discinesias inducidas por fármacos debido a la progresión de la enfermedad y el uso crónico de levodopa.

Tras este periodo, apenas hubo avances a nivel de cirugía, pero sí es menester destacar el papel de la Estimulación Cerebral Profunda (DBS- del inglés: Deep Brain Stimulation), un procedimiento neuroquirúrgico que utiliza electrodos implantados y estimulación eléctrica para tratar trastornos del movimiento asociados con la enfermedad de Parkinson, temblor esencial, distonía y otras afecciones neurológicas. Esta técnica había sido usada en algunos trastornos

psiquiátricos y como tratamiento contra el dolor desde los años 60, pero su empleo en los núcleos subtalámicos, el *Globus Pallidus Interna* y los núcleos ventrales intermedios, se ha convertido en una de las intervenciones más empleadas en Parkinson con más de 10.000 al año (Obeso et al., 2017). Sin embargo, pese a su popularidad entre esta población, sigue sin comprenderse completamente su mecanismo de acción (Parihar et al., 2015).

Los desarrollos recientes en el campo de la cirugía DBS incluyen resonancia magnética de alto campo para la identificación del objetivo, localización por resonancia magnética intraoperatoria para ayudar a la colocación de electrodos y la realización de procedimientos de DBS bajo anestesia general (Chandra et al., 2022).

Actualmente, se están investigando diversas terapias quirúrgicas adicionales en diferentes etapas. Estas incluyen:

- **Trasplantes celulares:** Se están reevaluando no solo con células embrionarias, sino también con células modificadas genéticamente y células madre.
- **Terapia génica:** Implica la modulación del procesamiento y el metabolismo de la dopamina.
- **Factores neurotróficos:** Se están explorando para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento.
- **Infusión de proteínas neurotróficas:** Estas estrategias han tenido algunos comienzos en falso, pero actualmente se están revisando en muchos centros con la esperanza de aprender de terapias anteriores.

A pesar de 100 años de terapias quirúrgicas, todavía no existen medios para frenar o detener la enfermedad, lo que tal vez sea el mayor desafío pendiente para la comunidad científica. Otros desafíos incluyen hacer que los procedimientos quirúrgicos sean más simples y estén disponibles para muchos más pacientes que podrían beneficiarse pero que debido a factores socioeconómicos no pueden acceder a esta terapia que les cambiaría la vida (Obeso et al., 2017). Este mismo autor, de hecho, ha desarrollado junto a su grupo de investigación el HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*) que es el primer sistema destinado al tratamiento de trastornos neurofuncionales mediante el uso de ultrasonidos y la última tecnología desarrollada para pacientes afectados de enfermedad de Parkinson.

EJERCICIO FÍSICO EN ENFERMEDAD DE PARKINSON

Como hemos podido comprobar en el apartado anterior, cuando la enfermedad progresa, la eficacia de la levodopa puede disminuir y fluctuar a lo largo del día (cambios de ON a OFF). En las últimas décadas, un número cada vez mayor de estudios ha investigado el potencial de las intervenciones no farmacológicas y no quirúrgicas, incluida principalmente la fisioterapia, pero también intervenciones con ejercicio físico, para el tratamiento de los síntomas motores y no motores en la enfermedad de Parkinson (Ernst et al., 2023).

En general, el ejercicio físico ha sido propuesto como una intervención eficaz en el tratamiento de varias enfermedades crónicas, con respuestas positivas sobre la presión arterial (Cezar et al., 2016), prevención y tratamiento de la diabetes (Colberg et al., 2016), mejora del perfil lipoproteico, aumento de la sensibilidad a la insulina, ayuda sobre control de peso y, por tanto, en el tratamiento del Síndrome Metabólico (Chomiuk et al., 2024), prevención y mejora de condiciones leves de trastornos depresivos, ansiedad, disnea y calidad de vida (Lin et al., 2019), mejora de la condición física, funcionamiento cognitivo y conexión mente-cuerpo (Song & Yu, 2019) y producción de neurogénesis y neuroprotección (Marinus et al., 2019). Aunque no existe cura para la enfermedad de Parkinson, los protocolos de ejercicio que incluyen entrenamiento de la marcha, equilibrio y fortalecimiento muscular, entre otros, han demostrado efectos importantes sobre la capacidad física de los pacientes (Cabreira & Massano, 2019) considerándose un enfoque seguro y eficaz (Mehrholtz et al., 2015).

En el caso de la enfermedad de Parkinson es abrumadora la evidencia de que el ejercicio físico es un elemento fundamental, útil y eficaz en cuanto a la reducción de la sintomatología de la enfermedad (Meldrum, 2023; Ernst et al., 2023), la mejora de la calidad de vida (Mavrommati et al., 2017; Padilha et al., 2023) e incluso en la ralentización de la progresión de la enfermedad (Gamborg et al., 2022). Como ya postulara Charcot (1877), recordemos, el padre de la neurología como ciencia, hay determinados tipos de movimiento, tanto activos como pasivos, que pueden disminuir potencialmente los síntomas motores.

Como ya sucediera con el capítulo anterior sobre Deterioro Cognitivo, la dificultad a la hora de prescribir el tipo de ejercicio, la intensidad, la frecuencia y volumen de entrenamiento es un tema que trae de cabeza a la comunidad científica al haber tal heterogeneidad de protocolos, tal diferencia en la clasificación del tipo de ejercicio y tal variedad en el personal que prescribe/dirige las sesiones, que, cada vez más, se reclama un trabajo multidisciplinar que estandarice protocolos, mejore la eficiencia de los entrenamientos y facilite el avance del

conocimiento científico (Bloem et al., 2021). Como se cuestiona Kristine Meldrum (2023): “¿Por qué no hay clases de ejercicio físico en enfermedad de Parkinson a rebosar de estudiantes? ¿Dónde está la demanda de más profesionales del ejercicio físico que trabajen con personas con enfermedad de Parkinson que ayuden a los millones de personas con esta enfermedad en el mundo? ¿Cómo nos preparamos para el masivo embate de los futuros diagnósticos? “. Por este motivo, voy a tratar de establecer una clasificación por tipos de ejercicio similar a la relatada en capítulo anterior. (Gamborg et al., 2022; Meldrum et al., 2023; Ernst et al., 2023; Padilha et al., 2023).

Tipos de ejercicio

La Fundación de Parkinson (2023) (Meldrum, 2023) recomienda 4 tipos de ejercicios principales que, además, proponen que sean complementarios para todos los pacientes con la enfermedad, de tal modo que, dependiendo de la sintomatología, se debería aumentar el número de sesiones de un tipo u otro. Estas son las 4 categorías:



Figura 6. Tipos de ejercicio. Modificado de Fundación. Meldrum (2023). Elaboración propia

La Figura 6 muestra los tipos de ejercicio basados en una recomendación de la Fundación de Parkinson (que se puede consultar en este enlace: <https://www.parkinson.org/sites/default/files/documents/parkinsons-exercise-recommendations-infographic.pdf>), pero, además, aportan una serie de indicaciones para hacerlo más efectivo en sus recomendaciones:

- **Ejercicio aeróbico:** 3 días a la semana por al menos 30 minutos por sesión ya sea de ejercicio continuo o intermitente de intensidades moderada a vigorosa. Caminar rápido, correr, bicicleta, nadar, clases de aeróbic... son algunas de las recomendaciones específicas.

- **Flexibilidad:** >2-3 días a la semana, siendo la dosis diaria la más efectiva. Estiramientos sostenidos con respiraciones profundas o estiramientos dinámicos antes del ejercicio físico.
- **Entrenamiento de fuerza:** 2-3 días a la semana no consecutivos, por al menos 30 minutos por sesión de 10 a 15 repeticiones de los grupos musculares más grandes. Poniendo el foco en la fuerza resistencia, la velocidad o la fuerza máxima. Recomiendan usar máquinas asistidas de peso, bandas elásticas, trabajo con el peso corporal o con pesos que oscilen de ligeros a moderados. En este caso, especifican, además, que debe hacerse en estado ON. También añaden como precaución que la rigidez como síntoma puede obstaculizar el rango de movimiento y la estabilidad postural.
- **Agilidad, equilibrio y multitarea:** 2-3 días a la semana y, si se puede, de integración en el día a día. Pasos multidireccionales, cambio de centro de masas, actividades de equilibrio dinámico, movimientos largos, multitarea como el yoga, tai-chi, bailar o el boxeo. Como consideraciones adicionales, indica especial atención si hay déficits de equilibrio y cognitivos; que se pueden agarrar a superficies estables cuando sea necesario y que es posible que se requiera una supervisión.

De forma similar, pero con determinados matices, Meldrum (2023) propuso un “Cocktail” de ejercicios que ayudaba a que las personas con enfermedad de Parkinson se iniciaran y mantuvieran la adherencia al ejercicio físico dados sus beneficios demostrados en el tratamiento de la sintomatología (Figura 7).

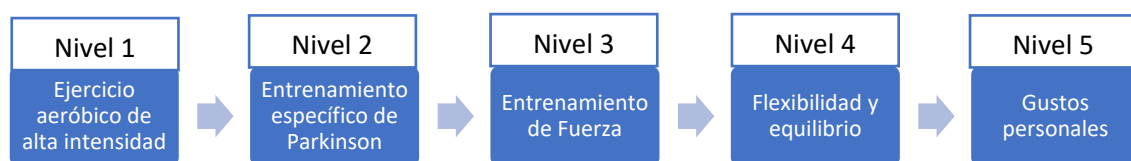


Figura 7. “El cocktail de ejercicio físico en enfermedad de Parkinson”. Modificado de Meldrum (2023). Elaboración propia.

Esta autora asegura que el primer paso es encontrar un grupo de apoyo vinculado al ejercicio diario es fundamental para el éxito, y para ello aconseja que el primer paso es divertirse a la hora de ponerle nombre al cocktail y que todo el mundo debe de empezar por el tipo de ejercicio situado en el nivel 1, es decir, el ejercicio aeróbico de alta intensidad para

posteriormente personalizar los niveles del 1 al 4 en función del estadio de la enfermedad, la motivación y los objetivos. El último nivel es lo que denomina “la aceituna o cereza de marrasquino” que complete el cocktail, es decir, hacer lo que amas (Meldrum, 2023).

A continuación, se describe brevemente cada nivel:

- **Nivel 1:** El primer objetivo es conseguir que los pacientes realicen entrenamiento aeróbico 3 veces a la semana. Suelen emplear entrenamiento en tapiz rodante, bicicleta, aquagym con foco cardiovascular, bailar, clases de aeróbic o boxeo, entre otras. Recomiendan comenzar por 1 día a la semana e ir aumentando hasta alcanzar los 3. Señalan algo similar para la duración, comenzar por lo que se pueda (incluso si son 10 minutos) e ir aumentando hasta alcanzar 30-45 minutos. También proponen como alternativa realizar entrenamiento interválico de esfuerzos de entre 30 y 60 segundos al 80% de la FC_{máx} y emplear el mismo tiempo en recuperación entre intervalos.
- **Nivel 2:** Este nivel, al ser específico de la sintomatología, varía mucho entre pacientes. Pueden incluir desde trabajo cognitivo, trabajo de memoria, equilibrio, multitarea, caminatas, amplificación de voz, y caminatas centradas en amplitud del paso específicas. Algunos ejemplos se detallan a continuación:
 - **Baile para enfermedad de Parkinson:** Se realiza de manera virtual por instructores especializados de diferentes estilos. Para más información, recomiendo visitar www.danceforparkinson.org.
 - **LSVT BIG:** Del acrónimo de su creador “*Lee Silverman Voice Treatment*” Entrenamiento de la voz LS que fue posteriormente ampliado y denominado “*big*” para utilizar su cuerpo con más normalidad. Entrena eficazmente movimientos mejorados para cualquier actividad, ya sean tareas de motoras como abotonarse una camisa o tareas como levantarse del sofá o una silla o mantener el equilibrio mientras camina.
 - **LSVT LOUD:** Tratamiento del habla.
 - **PARTE:** Es un trabajo más de índole teatral, donde se promueve la creatividad basada en el drama.
 - **PWR!Moves:** Trabajo específico de Parkinson que, de acuerdo con sus promotores, mejora la neuroplasticidad y ralentiza la progresión de la enfermedad. Se focalizan en movimientos amplios que se centran en 4 habilidades críticas que ataca la enfermedad: la extensión en contra de la gravedad, intercambio de peso en base al centro de masas, movilidad axial y movimientos de transición.

- **TotalHealthWorks:** incorpora series de cardio seguidas de tareas específicas para el Parkinson (memoria, caminatas de zancada larga, equilibrio, multitarea...). También forman parte el entrenamiento de fuerza y del core.
- **Urban Poling:** ejercicio realizado en espacios exteriores más conocido como la caminata nórdica. Al usar estos “palos” para desplazarse se fomenta una buena postura y provee estabilidad adicional.
- **Nivel 3:** Entrenamiento de fuerza como el que hemos detallado en epígrafes anteriores. Recomiendan que sea progresivo y que se realice con entrenadores personales para mayor seguridad.
- **Nivel 4:** Como ya hemos mencionado, el ejercicio y los estiramientos a diarios reducen la rigidez. A continuación, se presentan algunos ejemplos:
 - Tai Chi: Al poner el foco en la postura, las técnicas de respiración, el mindfulness el equilibrio y la transferencia de peso entre hemicuerpos, es un entrenamiento muy efectivo para mejorar la marcha y el movimiento en general.
 - Yoga: Mejora la movilidad funcional, el equilibrio y la fuerza del tren inferior. Pero también mejora el sueño y el estado de ánimo.
 - Pilates: También lo denominan “Neuropilates”, mejora la función motora, el equilibrio y el estado de forma.
- **Nivel 5:** Este nivel pone el foco en los aspectos motivacionales y aquellas acciones que producen satisfacción personal. Por tanto, varían entre sujetos, pero destacan: costura, cantar, golf, pintar, actividades acuáticas en el medio natural como las canoas, senderismo, ornitología, pasear...

Antes de continuar considero conveniente hacer una puntualización sobre lo que se menciona en uno de los ejercicios del nivel 2. De acuerdo con sus autores este tipo de ejercicio promueve la neuroplasticidad entendida como: “proceso mediante el cual el cerebro codifica experiencias y aprende nuevos comportamientos y se define como la modificación de redes neuronales existentes agregando o modificando sinapsis en respuesta a cambios en el comportamiento o el entorno, que incluye el ejercicio” (Petzinger et al., 2013). La neuroplasticidad incluye un amplio espectro de mecanismos estructurales y fisiológicos que incluyen la sinaptogénesis, la neurogénesis, el brote neuronal y la potenciación de la fuerza sináptica, todos los cuales pueden conducir al fortalecimiento, reparación y/o formación de circuitos neuronales (Südhof & Malenka, 2008). Sin embargo, el hecho de que el ejercicio aumente la neurogénesis en el hipocampo y la zona subventricular no se traduce

necesariamente en el papel potencial del ejercicio en el aumento del número de neuronas en los circuitos de los ganglios basales dentro del cuerpo estriado, la corteza o el tálamo (Petzinger et al., 2013). Por tanto, se aconseja cautela a la hora de tratar este aspecto.

Llegados a este punto, conviene resaltar que la Asociación Americana de Terapia Física evaluó en 2023 las recomendaciones de ejercicio en base a la calidad de la evidencia científica de las publicaciones sobre este tema y al grado de recomendación. La Tabla 6 resume sus conclusiones:

Tabla 12. Recomendaciones de diferentes tipos ejercicios en Enfermedad de Parkinson. Modificado de Gosselink (2023). Elaboración propia

Recomendación del tipo de ejercicio	Calidad de la evidencia	Grado de recomendación
Ejercicio aeróbico	Alta	Fuerte
Entrenamiento de fuerza	Alta	Fuerte
Flexibilidad	Baja	Débil
Equilibrio	Alta	Fuerte
Entrenamiento de la marcha	Alta	Alta Fuerte
Señales externas	Alta	Moderada
Entrenamiento específico de tarea	Alta	Fuerte
Ejercicio en comunidad	Alta	Fuerte
Cambios conductuales y de estilo de vida	Alta	Moderada
Atención integrada	Alta	Fuerte
Telerehabilitación	Moderada	Débil

Pese a que, evidentemente, tomaré en consideración esta tabla para mi análisis en este texto, la principal problemática en esta clasificación sigue siendo la heterogeneidad de las prácticas y de lo que se considera entrenamiento aeróbico, por ejemplo, donde se hace mención de una amalgama de intervenciones tanto de alta intensidad, como de resistencia y/o de intervalos, por ejemplo. Lo mismo sucede con el entrenamiento de fuerza, donde algunas intervenciones podrían ser englobadas en otras categorías como la de equilibrio en base a sus intervenciones.

Aunque con los 2 primeros ejemplos, además de los presentados en el apartado de deterioro cognitivo, parece clara la clasificación de la tipología de ejercicios, a continuación, presento la tipología de ejercicio que analizaré en esta tesis, en base a diversos meta-análisis que estudiaron diversas intervenciones con ejercicio para unificar criterios y poder pasar a una explicación más detallada en base a ello.

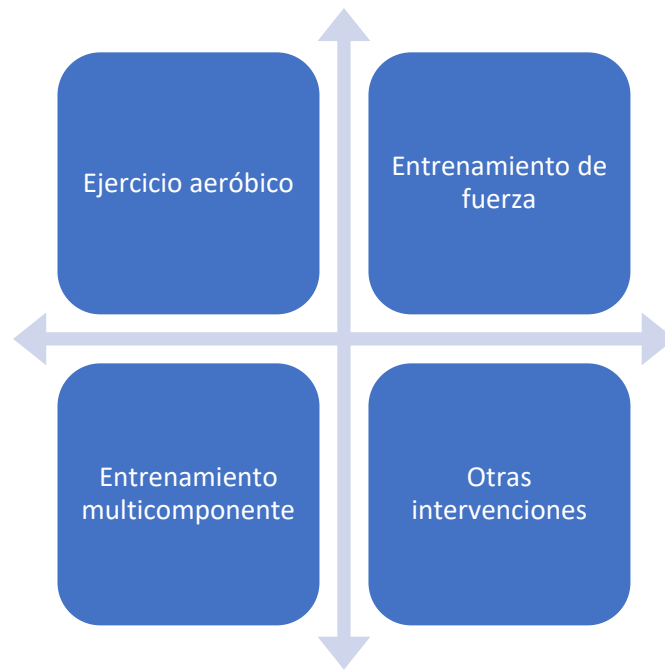


Figura 8. Tipos de ejercicio físico en Enfermedad de Parkinson. Elaboración propia

En aras de ser eminentemente práctico en este tema, he decidido realizar esta clasificación (Figura 8) para poder centrarme en desglosar las diferentes intervenciones que cada categoría incluye, sus volúmenes, frecuencias e intensidades, así como los beneficios demostrados en la evidencia científica.

Ejercicio aeróbico

Como ya mencionamos en el capítulo anterior, el ejercicio aeróbico, también conocido como cardio o cardiovascular, es una actividad física que varía en intensidad desde baja hasta alta. Su principal característica es que se basa en el metabolismo aeróbico para generar energía. En otras palabras, durante el ejercicio aeróbico, el cuerpo utiliza oxígeno para producir la energía necesaria para mantener la actividad. Por tanto, cualquier tipo de ejercicio que se encuentre dentro de este rango de intensidad puede considerarse ejercicio aeróbico (Fernández del Olmo et al., 2018)

De acuerdo con la literatura científica, el ejercicio aeróbico mostró efectos beneficiosos inmediatos para mejorar la acción motora, el equilibrio y la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson (Shu et al., 2014; Gamborg et al., 2022; Padilha et al., 2023).

La mayoría de estudios utilizan la FC_{máx} para la cuantificación de la intensidad de los entrenamientos aeróbicos (Padilha et al., 2023; Fernández del Olmo et al., 2018). Se mide en latidos por minuto y oscila entre el 60% y el 80% en la mayoría de estudios. Aunque la ya obsoleta fórmula Haskell (200-edad) para estimar la FC_{máx} sigue empleándose en algún estudio, la Academia Nacional de Medicina del Deporte recomienda emplear la ecuación de Tanaka (Tanaka et al., 2001) que, aunque sigue sin ser perfecta, tiene un margen de error mucho menor para estimar el deseado 80% de la FC_{máx}.

$$208 - (0.7 \times \text{Edad}) = \text{FC}_{\text{máx}}$$

La justificación del uso de ejercicio aeróbico en pacientes con enfermedad de Parkinson sería su posible contribución a la neuroplasticidad del sistema nervioso, es decir, a la capacidad del cerebro para formar y modificar conexiones sinápticas. Existen numerosos estudios que han abordado el efecto del ejercicio aeróbico sobre la neuroplasticidad, aunque la mayoría de estos se han realizado con animales (Ahlskog, 2018).

Pese a que cada vez la monitorización de esta variable es más sencilla debido al espectacular aumento de los dispositivos que dan esta medida (relojes y pulseras inteligentes), la mayoría de estudios recomiendan alternativas que podríamos denominar más de “andar por casa”, pero que han demostrado una precisión muy aceptable. Estoy hablando de la Escala de percepción del esfuerzo (RPE – Tabla 13) propuesta por Borg en 1982. Originariamente contaba con 20 niveles, pero la más utilizada actualmente es la que va de 0 a 10 en sus puntuaciones (Williams, 2017).

Tabla 13. Escala de Percepción del Esfuerzo (RPE). Modificado de Meldrum (2023)

Rango	Explicación
1	Muy suave – No se siente como ejercicio físico.
2-3	Suave – Podrías hacer eso todo el día.
4-5	Moderado – Se nota la respiración, pero puedes mantener una conversación.
6-7	Difícil – Puedes hablar, pero la respiración es muy elevada.
8-9	Muy difícil – Apenas puedes decir palabras, cuesta respirar.
10	Esfuerzo máximo – No se puede hablar. Estás sin aliento.

Hay que tener en cuenta que la ecuación de Tanaka puede verse afectada por determinados medicamentos, por lo que esta escala se convierte en una herramienta muy

buena para que el paciente (y los entrenadores) controlen la carga de entrenamiento. También es importante resaltar que este es un método subjetivo y que se debe ser honesto acerca de la dificultad que le está conllevando la tarea (Meldrum, 2023; Williams, 2017). De acuerdo con la tabla X, para que alcanzar el 80%-85% de la FC_{máx}, deberían estar en valores de 6 a 8 de RPE.

La otra variable más estudiada en entrenamiento aeróbico es el VO₂_{máx}. La medición del VO₂_{pico} es fiable y repetible en sujetos con enfermedad de Parkinson de leve a moderada, lo que valida el uso de este parámetro para evaluar los efectos de las intervenciones de ejercicio sobre la aptitud cardiorrespiratoria (Fernández del Olmo, 2018; McMahon et al., 2024). Existen discrepancias en la literatura revisada acerca de las diferencias de este VO₂_{pico} entre sujetos control y enfermedad de Parkinson. Aunque aquellos que encuentran diferencias significativas siempre es en detrimento de los pacientes de Parkinson de hasta un 20% menos (Fernández del Olmo, 2018; Katznel et al., 2011; Christiansen et al., 2009). La capacidad aeróbica máxima o pico (VO₂_{pico}) se evalúa durante una prueba de esfuerzo progresiva de esfuerzo máximo que generalmente se realiza en un cicloergómetro o en un tapiz rodante (McMahon et al., 2024). El VO₂_{máx} se suele estimar utilizando el protocolo de prueba de cicloergometría submáxima de la YMCA (Golding et al., 1989) siguiendo el protocolo ACSM (Greiwe et al., 1995) que consiste en 1 minuto de pedaleo sin carga, seguido de 2 minutos de calentamiento a 20W. Tras esto, comienza el ejercicio que va incrementando entre 10-20W/min hasta que el sujeto no puede mantener 50rpm.

Hay estudios que indican que los pacientes con enfermedad de Parkinson no podían hacer ejercicio durante tanto tiempo como los controles de la misma edad antes de alcanzar el VO₂_{máx}, incluso cuando no se detectaron diferencias significativas en el VO₂_{máx} entre ambos grupos (McMahon et al., 2024; Stanley et al., 1999). Esto podría sugerir que los individuos con Parkinson pueden ser menos eficientes durante el ejercicio (Mavrommati et al., 2017). Esto está en línea con los hallazgos que indican que la economía de la marcha, definida como la tasa de oxígeno consumido por distancia durante la caminata, es menos eficiente en pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con sujetos sanos (Christiansen et al., 2009).

También es conocida la debilidad significativa de los músculos respiratorios en los grupos de enfermedad de Parkinson en comparación con los valores normativos para los grupos de músculos inspiratorios y espiratorios. Esta debilidad de los músculos espiratorios está bien establecida en la literatura publicada sobre la enfermedad (Sanches et al., 2014; Santos et al., 2019; Sathyaprabha et al., 2005).

Del mismo modo, la disfunción autonómica cardiovascular es una característica no motora en la enfermedad que afecta al 40% de los pacientes con Parkinson en etapas avanzadas, pero también puede estar presente en pacientes en etapas más tempranas (Velseboer et al., 2011). También conocida como hipotensión ortostática o insuficiencia autonómica, esta disfunción autonómica puede provocar reducciones repentinas de la presión arterial durante las actividades diarias que afectan significativamente la calidad de vida (Fernández del Olmo, 2018). Mavrommati et al. (2017) sugieren que los pacientes con Parkinson tienen una respuesta aeróbica reducida durante el ejercicio y dependen del metabolismo anaeróbico para ganar capacidad. Además, los cambios cardiovasculares son normales mientras que los cambios respiratorios no lo son, lo que indica que la adaptación cardiovascular al ejercicio se produce en ausencia de efectos sobre los sistemas metabólicos.

A continuación, se presentan los resultados más relevantes en las intervenciones con ejercicio físico aeróbico en enfermedad de Parkinson a través de meta análisis (Tabla 14).

Tabla 14. Resumen de los principales hallazgos de los beneficios del ejercicio aeróbico en Enfermedad de Parkinson según su nivel de evidencia. (Padilha et al. 2023). Elaboración propia

Mejoras significativas				
<i>Publicaciones</i>	Motoras y no motoras	Nivel de calidad	Protocolo	Muestra
<i>Mehrholz et al. (2015)</i>	Movilidad y caminar	Alta	Tapiz rodante. Medias: 8 semanas, 4 sesiones, 30 minutos. Entrenamiento de intensidad progresiva.	633 (18 artículos). 55% hombres 45% mujeres
<i>Robinson et al. (2019)</i>	Movilidad y caminar	Alta	Tapiz rodante. Media: 8 semanas, 4 sesiones, 40 minutos. 65-80%Fcmáx Caminata nórdica. Media: 12 semanas, 3 sesiones, 60 minutos. 60-80%Fcmáx Caminar sobre el suelo. Media: 10 semanas, 3 sesiones, 30 minutos. RPE 4-6.	563 (11 artículos), 60% mujeres 40%hombres
<i>Lorenzo García et al. (2021)</i>	Movilidad, caminar y equilibrio	Alta	Tapiz rodante con sujeción de peso. 6-8 semanas, 3-5 sesiones, 30-45 minutos. Entrenamiento de intensidad progresiva.	552 (12 artículos) Homogéneo
<i>Li et al. (2020)</i>	Movilidad, caminar, equilibrio y calidad de vida	Moderado	Tapiz rodante*. Media: 10 semanas, 3 sesiones, 30 minutos. Casi todos con dobles tareas (verbales-números). *Algunas intervenciones incluyen otros elementos agregados al tapiz.	322 (11 artículos)
<i>Tiihonen et al. (2021)</i>	Movilidad, caminar, función motora y calidad de vida	Moderado	Cicloergómetro. Media: 6 semanas, 3 sesiones. Entrenamiento progresivo desde 40 rpm a 90 rpm.	505 (22 artículos) Homogéneo
<i>De Almeida et al. (2022)</i>	Función motora	Moderado	Sin acceso a texto completo	1.152 (27 artículos)
<i>Shu et al. (2014)</i>	Movilidad, caminar, función motora y equilibrio	Bajo	Tapiz rodante. Media: 4 semanas, 3 sesiones, 45 minutos. Tapiz rodante con sujeción. Media: 4 semanas, 4 sesiones, 40 minutos. Caminata nórdica. 72 sesiones, 70 minutos. Aeróbic: 30 sesiones, 30 minutos	901 (18 artículos)

			*Otras intervenciones incluyen bailes y Tai-Chi y serán expuestas en su apartado correspondiente.	
<i>Cascaes da Silva et al. (2016)</i>	Movilidad, caminar, función motora, equilibrio, calidad de vida	Bajo	Tapiz rodante. Media: 12 semanas, 3 sesiones, 50 minutos. 65-80%Fcmáx. *Se incluyen intervenciones de TaiChi y de entrenamiento funcional de fuerza.	511 (14 artículos)
<i>Alwadat et al. (2018)</i>	Movilidad, caminar y equilibrio	Bajo	Tapiz rodante con asistencia robótica. Media: 10 semanas, 4 sesiones, 40 minutos.	286 (7 artículos)
<i>De Santis & Kaplan (2020)</i>	Movilidad, caminar, equilibrio, calidad de vida, función cognitiva, humor, apatía y fatiga	Bajo	Caminata nórdica. Media: 8 semanas, 3 sesiones, 60 minutos. Tapiz rodante. Media 10 semanas, 3 sesiones, 60 minutos.	318 (13 artículos)
<i>Salse-Batán et al. (2022)</i>	Movilidad y caminar	Bajo	Caminata nórdica: 4-24 semanas, 2-5 sesiones, 35-90 minutos. 60-80% Fcmáx.	231 (12 artículos) 100% mujeres
<i>Rodriguez et al. (2020)</i>	Cardiorrespiratoria	Bajo	Caminata nórdica. Media: 8 semanas, 5 sesiones, 60-75% VO2máx	101 (5 artículos) 80% hombres, 20% mujeres

Aclaraciones sobre la Tabla 14:

La revisión realizada por Padilha et al. (2023) incluía más artículos que fueron catalogados como críticamente de baja calidad y por este motivo los he descartado en mi análisis. Los motivos que exponen los autores es que “la identificación de debilidades en algunos dominios críticos (registro del protocolo antes del comienzo de la revisión, idoneidad de la búsqueda bibliográfica, justificación para excluir estudios individuales, riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión, idoneidad de los métodos metanalíticos, consideración del riesgo de sesgo al interpretar los resultados de la revisión y evaluación del posible impacto del sesgo de publicación) permite interpretar correctamente la información proporcionada por las revisiones sistemáticas y proporciona cuatro niveles de clasificación: evidencia de “alta calidad”, “calidad moderada”, “baja calidad” y “críticamente baja calidad” (Liguori et al., 2023; Shea et al., 2017).

Como ya he mencionado, también he decidido excluir de este análisis aquellas intervenciones cuyos autores consideraron que entraban en la categoría de EA, pero que, de acuerdo con mi criterio de clasificación justificado previamente, entrarían en otro tipo de ejercicio, como son el baile, el Taichi o el Yoga. De este modo seleccioné aquellos que entraban en las siguientes modalidades: Ciclismo, tapiz rodante, caminar, cross-training, remo ergómetro, entrenamiento de la marcha asistido por robot, marcha nórdica, resistencia aeróbica, reentrenamiento del ritmo, caminata en cinta, HIIT-LOW en cinta de correr, elíptica, bicicleta estática, jogging, entrenamiento de la marcha con Soporte de peso corporal, entrenamiento a intervalos, ejercicio funcional; entrenamiento en circuito, ejercicio de intensidad vigorosa, cinta rodante con correa dividida (Padilha et al., 2023).

Las principales **conclusiones** que puedo sacar de la revisión realizada son:

- La media de edad de los participantes en las intervenciones se encontraba entre 60 y 68 años de edad. Nivel de estadio de la enfermedad 1-3 H&Y.
- El ejercicio aeróbico mostró efectos beneficiosos inmediatos en la mejora de la acción motora, el equilibrio y la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson independientemente del sexo (Mehrholtz et al., 2015; Robinson et al., 2019; Lorenzo García et al., 2021)
- Parece que para mejorar la marcha en sujetos con Parkinson no son necesariamente necesarias altas intensidades de entrenamiento (Fernández del Olmo et al., 2018), aunque siempre puede proveer de beneficios adicionales dicho aumento de intensidad al acercarse al 80% de la FC_{máx} (Meldrum, 2023; Cascaes da Silva et al., 2016; Robinson et al., 2019; Salse-Batán et al., 2022)
- Los entrenamientos en tapiz rodante mejoran la velocidad de la marcha tanto a velocidad preferida como a la máxima velocidad, pero, además, mejoran la amplitud del paso (Shu et al., 2014), variable que parece mejorar en marcha sobre el suelo únicamente cuando se pone el foco sobre esta variable durante el entrenamiento (Mehrholtz et al., 2015; Robinson et al., 2019; De Santis & Kaplan, 2020)
- EL principal mecanismo subyacente del EA parece radicar en el efecto sobre la neuroplasticidad, especialmente con las modificaciones en el hipocampo y, sobre todo, en la neurogénesis en esta área cerebral. Además, todo esto parece estar relacionado con el incremento del BDNF que generalmente ayuda a mantener las neuronas

existentes y estimula el crecimiento de las sinapsis neuronales (De Santis & Kaplan, 2020; MacKay et al., 2017).

- Otro mecanismo de acción podrían ser los resultados obtenidos en las mejoras estadísticamente significativas en la fuerza de los músculos espiratorios y el flujo espiratorio máximo (McMahon et al., 2024). Sin embargo, aunque se observaron mejoras en la fuerza de los músculos inspiratorios y en el VO₂máx estimado, estas fueron no significativas. Además, las mejoras no se mantuvieron a largo plazo, lo que sugiere que se requieren el estímulo continuado del ejercicio para el mantenimiento de las mejoras (Rodríguez et al., 2020; Li et al., 2020).
- Aunque algún artículo especifica subtipos de Parkinson, la gran mayoría comprobaron dichas mejoras en pacientes que se encontraban en estadios iniciales de la enfermedad (H&Y= 1-3) sin hacer distinciones en base a la sintomatología, aspecto que parece que va a ser relevante en el futuro de la investigación en enfermedad de Parkinson (Padilha et al., 2023; Tiihonen et al., 2021).
- Sobre cargas de entrenamiento y diseño de protocolos, volvemos a tener una heterogeneidad apabullante, pero la mayoría de intervenciones se centraron en 3-5 sesiones de entrenamiento a la semana durante al menos 4 semanas para observar mejoras que, como hemos dicho deberían mantenerse en el tiempo (prolongar las semanas y hacerlo parte de su vida diaria), con una duración de entre 30-45 minutos a intensidades que oscilan entre 60-80% FCmáx o 55-75% VO₂máx o 4-7 RPE.

Entrenamiento de fuerza

El entrenamiento de fuerza, por lo general, es bien tolerado y parece ser un ejercicio físico adecuado para mejorar tanto los parámetros físicos como los parámetros de calidad de vida de los sujetos con enfermedad de Parkinson (Fernández del Olmo, 2018). Además, se sugiere que el entrenamiento de fuerza puede facilitar la neuroplasticidad en los ganglios basales y las redes corticomotoras asociadas con el rendimiento de la marcha (Bonavita, 2020). Otros autores sugieren que el ejercicio de fuerza puede impulsar cambios neurofisiológicos que subyacen a la mejora en la velocidad del movimiento en la enfermedad de Parkinson (David et al., 2016).

Sin embargo, el efecto del entrenamiento de fuerza (que implica contraer los músculos contra una resistencia a la sobrecarga y provocar un efecto de entrenamiento en el sistema

muscular) podría tener un efecto beneficioso moderado sobre la gravedad de los signos motores y en la calidad de vida, pero la evidencia es muy incierta (Ernst et al., 2023).

Como en anteriores ocasiones, es evidente una gran variación entre los estudios en las duraciones, frecuencias, modos, volúmenes, intensidades y progresiones del entrenamiento. Esto dificulta identificar las características de las intervenciones efectivas de entrenamiento de fuerza y proporcionar pautas basadas en evidencia en la actualidad (Roeder et al., 2015).

El entrenamiento de fuerza progresivo ha sido utilizado en Parkinson con mayor frecuencia durante las últimas 2 décadas. Este tipo de entrenamiento consisten en levantamiento de cargas (que suelen estar centradas en tren inferior y tronco en la enfermedad de Parkinson) con volúmenes de entrenamiento de en torno a 8 ejercicios, 2-5 series de 5-8 repeticiones con incrementos entre series de entre el 5%-10% del RM (Saltychev et al., 2016). Agregado a esto, la mejora de la velocidad del movimiento y la fuerza muscular isométrica fue significativamente más eficaz que un régimen de ejercicio multimodal que utilice ejercicios de estiramiento, equilibrio, respiración y fuerza no progresiva (Fernández del Olmo et al., 2018).

En una revisión sistemática realizada por Briennesse & Emersonde (2013) de cinco ensayos controlados aleatorios (RCT), se encontró que el entrenamiento progresivo de fuerza tiene un efecto positivo sobre la fuerza muscular, la movilidad, la resistencia, la masa magra y el rendimiento en tareas funcionales en personas con enfermedad de Parkinson. Otra revisión sistemática reciente realizada por Lima et al. (2013) de cuatro ensayos controlados sugirió que este tipo de intervenciones podrían ser eficaces para aumentar la capacidad de caminar en la enfermedad de Parkinson. Una revisión narrativa realizada por David et al. (2012) informó un efecto favorable sobre la fuerza y función muscular y los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, una revisión narrativa realizada por Falvo et al. (2008) enfatizó la falta de datos sólidos sobre el tema.

En la revisión sobre el tema de Saltychev et al. (2016), los estudios incluidos informaron efectos positivos de esta modalidad en la puntuación del Cuestionario de Congelación de la Marcha (Allen et al., 2010), el estrés oxidativo (Bloomer et al., 2008), la velocidad y la resistencia de la marcha (Combs et al., 2013), las puntuaciones de la Escala de Calificación de la Enfermedad de Parkinson y el Conteo de Aptitud Modificada (Corcos et al., 2013) el funcionamiento cognitivo (que no demuestra ningún efecto sobre el estado de ánimo o calidad de vida específica de la enfermedad) (Cruise et al., 2011), rendimiento en el inicio de la marcha (Hass et al., 2012) y fuerza muscular del tronco y/o las extremidades inferiores (Paul et al., 2014; Bridgewater & Sharpe, 1997; Shulman et al., 2013). Un estudio encontró que el entrenamiento de fuerza

progresivo es más eficaz para aumentar los niveles de glutatión y disminuir los niveles de homocisteína en comparación con los controles, pero sin diferencias en comparación con la ingesta de vitaminas (DiFrancisco-Donoghue et al., 2013).

Sin embargo, Saltychev et al. (2016) no encontraron efectos clínicamente significativos de este tipo de intervención sobre la velocidad de la marcha, la distancia recorrida, la prueba Timed Up and Go o el rendimiento aeróbico. También concluyeron que no se encontró evidencia sobre la superioridad del entrenamiento de fuerza progresivo en la rehabilitación de personas con enfermedad de Parkinson idiopática en comparación con otros entrenamientos o actividades habituales.

Hay que tener en cuenta que, en la enfermedad de Parkinson, las cortezas motoras no están completamente activadas debido al impulso anormal secundario desde los ganglios de la base al tálamo (Albin et al., 1989). Esta activación cortical deteriorada puede conducir a una incapacidad para activar suficientemente los grupos de motoneuronas, afectando así la tasa de reclutamiento y descarga (Falvo et al., 2008). Por lo tanto, el entrenamiento de resistencia puede tener valor terapéutico para individuos con la enfermedad para mejorar el impulso neuronal hacia el agonista y disminuir la coactivación, contribuyendo ambos a mejorar la fuerza y el control del movimiento (Fernández del Olmo et al., 2018).

A continuación, presento una tabla similar a la del apartado de ejercicio aeróbico para poder resumir los principales hallazgos del tema:

Tabla 15. Resumen de los principales hallazgos de los beneficios del entrenamiento de fuerza en Enfermedad de Parkinson según su nivel de evidencia. (Padilha et al., 2023). Elaboración propia.

Publicaciones	Motoras y no motoras	Nivel de calidad	Mejoras significativas	
			Protocolo	Muestra
<i>Saltychev et al. (2016)</i>	Caminar, Fuerza y Cardiorrespiratoria	Alto	Media: 6-20 sesiones, 2-3 veces a la semana, 8 ejercicios, 2-5 series de 5-8 repeticiones con incrementos entre series de entre el 5%-10% del RM. *Algunas intervenciones incluyen calentamiento y parte aeróbica final	357 (12 artículos). Homogénea
<i>Lima et al. (2013)</i>	Caminar y Fuerza	Moderado	Entrenamiento de fuerza progresivo. Media: 8-12 semanas, 2-3 sesiones a la semana, 3 series de 12-15 repeticiones. En torno al 60-80% del 4 RM. *Heterogeneidad en la intensidad, algunos con chalecos lastrados de poca carga al inicio.	92 (4 artículos) Homogénea
<i>Cruickshank et al. (2015)</i>	Movilidad, Fuerza y función motora	Moderado	Media: 12 semanas, 2-3 sesiones a la semana, 8-15 repeticiones. Entrenamiento de intensidad progresiva. 50-60% RM. *La mayoría de tren inferior, alguno de tronco y TI y 1 solo de cuerpo completo.	328 (8 artículos) Homogéneo
<i>Li et al. (2020)</i>	Fuerza, equilibrio y calidad de vida	Moderado	Media: 12-15 semanas, 2-3 sesiones, 40 minutos. Casi todas tren inferior, alguna cuerpo completo. *sin especificar intensidad	1.239 (31 artículos) 60% hombres, 40% mujeres
<i>Briennesse & Emerson. (2014)</i>	Movilidad, Fuerza, Cardiorrespiratoria y función motora	Bajo	Media: 8-12 semanas, 2 sesiones a la semana, 1-3 series de 6-12 repeticiones al 60%-70%RM. *1 estudio empleó RPE	309 (5 artículos) Homogéneo
<i>Chung et al. (2016)</i>	Función motora y Fuerza	Bajo	Media: 8-12 semanas, 3 sesiones a la semana. Entrenamiento de fuerza progresivo: 80% del 4RM evaluado cada 2 semanas para ajustar Entrenamiento tradicional: 6 ejercicios, 12-20 repeticiones al 70% 1 RM.	401 (8 artículos)

<i>Publicaciones</i>	Motoras y no motoras	Nivel de calidad	Mejoras significativas	
			Protocolo	Muestra
			*Solo 1 estudio en tren superior e inferior. El resto inferior.	
<i>Roeder et al. (2015)</i>	Fuerza	Bajo	Media: 8-12 semanas, 2 veces a la semana, 3 series de 5-8 repeticiones al fallo o subidas del 5-10% del máximo peso levantado en las 8 repeticiones. *Algunas intervenciones mucho más duraderas 12-24 meses.	425 (9 artículos)
<i>Tillman et al. (2015)</i>	Fuerza	Bajo	Media: 14 semanas, 2 series de 10-12 repeticiones de 5-8 ejercicios, 50-75% del RPE o 60-80% RM	172 (7 artículos)
<i>Ramazzina et al. (2017)</i>	Fuerza y Calidad de vida	Bajo	Máquinas guiadas de fuerza. Media: 2-4 semanas, 2 sesiones de 40 minutos. 40-80% 1RM Tren inferior, 30-70% 1 RM en tren superior. Protocolo incremental de cargas Entrenamiento de fuerza tradicional: 12 semanas, 3 sesiones a la semana, 90 minutos. *Poca especificidad en la intensidad de entrenamiento	475 (13 artículos)
<i>Van de Wetering-van Dongen et al. (2020)</i>	Calidad de vida, Fuerza y Respiración	Bajo	Media: 5 series, 5 repeticiones, 5 días a la semana durante 4 semanas al 75%. *Sin datos precisos de intensidades y comparativas entre ejercicios muy diferentes que nada tienen que ver con la fuerza.	291 (6 artículos)

Aclaraciones sobre la Tabla 15:

Como en el apartado anterior, la revisión realizada por Padilha et al. (2023) incluía más artículos que fueron catalogados como críticamente de baja calidad y por este motivo los he descartado en mi análisis. Los motivos que expuestos son los mismos. También he decidido excluir aquellas intervenciones catalogadas como fuerza que incluían protocolos incrementales de alta intensidad en cicloergómetro por considerar que quedan englobados en la categoría ejercicio aeróbico.

Las principales conclusiones que puedo sacar de la revisión realizada son:

- Estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido al riesgo relativamente alto de sesgo de la mayoría de los estudios (Roeder et al., 2015; Padilha et al., 2023). La media de edad se situaba entre 63-69 años y el nivel de estadio de la enfermedad de 1-3 en H&Y.
- Como se puede observar la calidad de las investigaciones parece menor que en EA.
- Aunque este tipo de entrenamiento aumentó la fuerza en todas las intervenciones, curiosamente, las ganancias de fuerza no parecieron transferirse a la marcha, a pesar de que tanto el Entrenamiento de fuerza progresivo como el programa de ejercicio multimodal mejoraron la velocidad de la marcha rápida en estado OFF y mejoraron la cadencia en todas las condiciones evaluadas (Rafferty et al., 2017; Lima et al., 2013; Saltychev et al., 2016).
- Sobre la activación muscular, la estimulación cerebral y de los nervios periféricos y los datos de imágenes de Resonancia Magnética revelan que los aumentos en el rendimiento motor y la neuroplasticidad tienden a estar desacoplados, lo que hace que un vínculo mecanicista entre la neuroplasticidad y el rendimiento motor no sea concluyente (Hortobágyi et al., 2021).
- Tanto las estrategias orientadas a hipertrofia, como aquellas orientadas a funcionalidad parecen ser igualmente efectivas para mejorar la capacidad funcional, el equilibrio y la fuerza muscular en personas con Parkinson (Strand et al., 2021; Li et al., 2020; Saltychev et al., 2016).
- Además, la congelación de la marcha y los síntomas motores pueden abordarse mediante ambas estrategias mencionadas en el punto anterior (Padilha et al., 2023).
- Los resultados proporcionan opciones para prescripciones de ejercicio individualizadas.
- El estímulo preferido en cuanto a carga de entrenamiento serían 3 sesiones a la semana de al menos 8 ejercicios de fuerza y, dependiendo del objetivo, 4-6 repeticiones cercanas al 4RM o 12-15 repeticiones con menos carga. Los beneficios de estos programas parecen mantenerse hasta un máximo de 3 semanas después de la intervención, por lo que el estímulo debería de ser continuado en el tiempo.
- Los ejercicios más empleados en las publicaciones son: Sentadillas, peso muerto, extensión de rodillas, curl de piernas y ejercicios de aducción-abducción. Algo que no sorprende al involucrar grupos musculares más grandes.

Entrenamiento multicomponente

Este tipo de entrenamientos, como ya se vio en el capítulo sobre deterioro cognitivo, incluyen una amalgama de intervenciones que varían desde ejercicios que incluyen realidad virtual hasta ejercicios de velocidad de reacción con estímulos sensoriales. Debido a que ha sido el foco de intervención en las publicaciones incluidas en esta tesis, dedicaré un subapartado concreto al ejercicio físico a través de señales sensoriales.

Del mismo modo, como ya nos sucediera previamente, también se incluirían en este apartado aquellas intervenciones que combinan entrenamiento de fuerza y aeróbico. Asimismo, se suelen incluir en esta categoría disciplinas como el Taichi, el pilates y el Yoga. Pese a que en el apartado de demencia les concedí una categoría propia, para enfermedad de Parkinson voy a incluirlos aquí debido a la consideración que hace la literatura científica. Para este apartado, en aras de la practicidad, voy a describir brevemente los hallazgos de estos tipos de intervenciones que son las más utilizadas en enfermedad de Parkinson en esta categoría.

A continuación, como en apartados anteriores se expone una tabla con los resultados más relevantes (Tabla 16):

Tabla 16. Resumen de los principales hallazgos de los beneficios del entrenamiento multicomponente en Enfermedad de Parkinson según su nivel de evidencia. (Padilha et al., 2023). Elaboración propia.

Publicaciones	Motoras y no motoras	Nivel de calidad	Mejoras significativas	
			Protocolo	Muestra
<i>Ni et al. (2014)</i>	Movilidad y equilibrio	Alto	Taichi. Media: 12 semanas, 3 sesiones a la semana de 60 minutos. *Se analizan diferentes variantes de la disciplina	409 (9 artículos). Hombres 55%, Mujeres 45%.
<i>Dockx et al. (2016)</i>	Marcha	Moderado	Baile con VR. 4-12 semanas, 2 sesiones a la semana, 30-55 minutos. *Se compara intervención con VR con tratamiento de fisioterapia funcional	263 (8 artículos) 60% hombres, 40% mujeres
<i>Song et al. (2017)</i>	Movilidad, Fuerza, equilibrio, caídas, calidad de vida, ansiedad y depresión	Moderado	Taichi. Media: 5-24 semanas, 1-3 sesiones a la semana, 45 y 90 minutos.	735 (21 artículos) Homogéneo
<i>McDonnell et al. (2018)</i>	Movilidad y marcha	Moderado	Lee Silverman Voice Treatment (LSVT-BIG): 4 semanas, 4 días a la semana, 60 minutos.	84 (4 artículos) 60% hombres, 40% mujeres
<i>Liu et al. (2019)</i>	Movilidad, Equilibrio, caídas	Moderado	Media: 4-24 semanas, 2-3 sesiones a la semana, 60 minutos.	355 (5 artículos) Homogéneo
<i>Alexandre et al. (2020)</i>	Movilidad y marcha	Moderado	Facilitación neuromuscular propioceptiva: 8-12 semanas, 3 sesiones a la semana.	6 artículos
<i>Chen et al. (2020)</i>	Equilibrio, movimiento y marcha	Moderado	Qigong. 8-48 semanas, 2- 7 veces a la semana, 30-120 minutos	325 (7 artículos) 65% hombres, 35% mujeres
<i>Jin et al. (2019)</i>	Equilibrio, Movilidad, calidad de vida, ansiedad y depresión	Moderado	Yoga. Media: 8-24 semanas, 2-3 veces a la semana, 60 minutos.	1.199 (22 artículos)

<i>Publicaciones</i>	Motoras y no motoras	Nivel de calidad	Mejoras significativas	
			Protocolo	Muestra
<i>Suárez-Iglesias et al. (2019)</i> <i>Cugusi et al. (2021)</i>			TaiChi. Media: 12-24 semanas, 2-5 veces a la semana, 60 minutos. Qigong. Media: 10-24 semanas, 1-5 veces a la semana, 60-80 minutos.	
	Calidad de vida, Fuerza y Respiración	Bajo	Pilates. 6-12 semanas, 2-3 veces a la semana, 60 minutos.	149 (8 artículos)
	Calidad de vida	Moderado	Media: 2-24 semanas, 2 veces a la semana, 30-50 minutos. *Las intervenciones incluyen ejercicios de fisioterapia funcional de dispositivos comerciales no específicos de entornos sanitarios.	1594 (34 artículos)

Aclaraciones de la tabla 16:

Una vez más, la revisión incluía más artículos que fueron catalogados como críticamente de baja calidad y por este motivo los he descartado en mi análisis. Los motivos que expuestos son los mismos. Además, he descartado de este análisis aquellas intervenciones que mezclaban entrenamiento aeróbico y de fuerza por encontrarse en alguna de las publicaciones expuestas en las tablas 14 y 15.

Las principales **conclusiones** que puedo sacar de la revisión realizada son:

- Las intervenciones en esta categoría son muy variadas, con elevada heterogeneidad de protocolos y varios sin grupo control. La media de edad es similar a la de las categorías anteriores (59-68 años) y con estadio de la enfermedad entre 1 y 3 de la escala H&Y. Eso sí, parece que intervenciones como el Taichi o determinados bailes son más pertinentes (probablemente por la seguridad) en personas mayores con Parkinson (>70 años) y llegando a estadio 4 H&Y.
- La evidencia es de baja calidad acerca del efecto positivo del ejercicio de realidad virtual a corto plazo sobre la longitud del paso y la zancada. La realidad virtual y la fisioterapia tradicional pueden tener efectos similares sobre la marcha, el equilibrio y la calidad de vida. La evidencia disponible que comparó la realidad virtual con las intervenciones de control pasivo fue más limitada (Dockx et al., 2016).
- LSVT-BIG es más eficaz a corto plazo que otras intervenciones para mejorar la función motora en personas con enfermedad de Parkinson, con una fuerte tendencia hacia una mejor velocidad de la marcha. Sin embargo, la calidad metodológica de los ensayos controlados aleatorios analizados fue sólo moderada (McDonnell et al., 2018).
- El Tai Chi podría ser una buena estrategia de entrenamiento físico para prevenir caídas y mejorar el equilibrio y la movilidad funcional en personas con Enfermedad de Parkinson, especialmente para aquellas de mayor edad y/o estadio de la enfermedad (Liu et al., 2019). Algo similar ocurre con el Yoga (Jin et al., 2019). Del mismo modo, el Pilates también parece proveer de mejoras más significativas del tren inferior que otras intervenciones (Suárez-Iglesias et al., 2019).
- Otra estrategia cuerpo-mente como el Qigong, empleado en la medicina tradicional china, parece tener mejoras duraderas en el tiempo en la marcha, la función motora y el equilibrio (especialmente si se realiza por un espacio de tiempo mayor). Sin embargo, las revisiones nos aconsejan cautela al siempre ser realizadas con medicación, por lo que no se concluye de manera estricta si la contribución pudiera ser una mezcla de ambas variables (Chen et al., 2020).
- En la facilitación neuromuscular propioceptiva se utilizan contracciones musculares concéntricas, excéntricas y estáticas, combinadas con resistencia gradual y procedimientos facilitadores adecuados, ajustados a las necesidades de cada individuo y aplicados en movimientos diagonales. Se usa especialmente para tratar la rigidez en Parkinson, pero parece que no es más efectiva que otras intervenciones (de cualquier tipo) en cuanto a parámetros de la marcha como la velocidad (Alexandre et al., 2020).

- Las intervenciones con *Exergames* en ámbitos de atención sanitaria demostraron efectos pequeños en la mejora de la calidad de vida, pero positivos, mientras que las realizadas en contextos domiciliarios no lo hicieron (Cugusi et al., 2021).

Señales sensoriales y ejercicio físico en enfermedad de Parkinson

Las personas que padecen enfermedad de Parkinson a menudo enfrentan dificultades para iniciar el movimiento, lo que afecta su capacidad para realizar actividades cotidianas como caminar, alimentarse y vestirse (Nieuwboer et al., 2007). Se ha identificado el uso de señales sensoriales externas como un posible método para superar estos problemas. Estas señales, que se definen como facilitadores sensoriales extrínsecos, utilizan estímulos espaciales o temporales para mejorar el rendimiento funcional en personas con disfunción motora (Nieuwboer et al., 2007; Kones, 2010). Actúan como un recurso de atención para compensar la falta de automatismo en la iniciación y secuenciación del movimiento en personas con enfermedad de Parkinson (Rochester et al., 2007; Chawla et al., 2014; Spaulding et al., 2013).

Los movimientos generados por estas señales se proponen como una vía alternativa que no se ve afectada por la deficiencia de dopamina en los ganglios basales, permitiendo un rendimiento motor más efectivo (Lim et al., 2005; Nieuwboer et al., 2007). Aunque se ha demostrado que las señales sensoriales externas son eficaces para mejorar la marcha en personas con enfermedad de Parkinson, su efectividad en tareas funcionales o actividades de la vida diaria, como alimentarse y vestirse, aún no ha sido ampliamente revisada (Foster et al., 2014).

El objetivo principal de una revisión llevada a cabo por Cassimatis et al. (2016) fue recopilar evidencia de estudios recientes sobre los efectos de estas señales en la mejora del desempeño en actividades cotidianas, incluyendo la marcha, en personas en diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson. A lo largo de los seis grupos de terapia con señales sensoriales externas incluidos, uno utilizó señales sensoriales externas integradas en una variedad de tareas (Rochester et al., 2010), otro utilizó un programa de estrategias de movimiento con estrategias de atención integradas con señales sensoriales externas (Morris et al., 2009), uno utilizó estimulación rítmica (Kadivar et al., 2011), uno evaluó el entrenamiento en cinta con señales sensoriales externas (Frazzitta et al., 2012b) y dos utilizaron un programa de ejercicios que incluía entrenamiento en cinta con señales sensoriales externas (Ellis et al., 2005; Frazzitta et al.,

2012a). Todos los estudios utilizaron señales sensoriales externas en conjunto con otras formas de rehabilitación.

La duración de las sesiones del grupo de terapia con señales sensoriales externas varió desde 30 minutos (Rochester et al., 2010; Frazzitta et al., 2012b) hasta 1.5 horas (Ellis et al., 2005), y la frecuencia osciló entre 2 sesiones por semana (Ellis et al., 2005) y 3 sesiones al día durante 5 días a la semana (Frazzitta et al., 2012a, 2012b). El número de sesiones para el grupo de terapia con señales sensoriales externas varió desde cinco (Morris et al., 2009) hasta 60 (Frazzitta et al., 2012a), teniendo lugar en una variedad de entornos, incluyendo rehabilitación ambulatoria (Ellis et al., 2005; Frazzitta et al., 2012a), el hogar y la comunidad (Rochester et al., 2010), el hospital (Morris et al., 2009) y dos entornos no especificados (Kadivar et al., 2011; Frazzitta et al., 2012b).

Tres estudios utilizaron señales visuales: un objetivo mostrado en una pantalla (Frazzitta et al., 2012a, 2012b), líneas blancas (Morris et al., 2009); seis utilizaron señales auditivas: ritmo musical (Frazzitta et al., 2012a, 2012b), metrónomo (Rochester et al., 2010), palabras pronunciadas externamente (Morris et al., 2009), sonidos similares a un reloj (Kadivar et al., 2011) y señales táctiles (balanceo hacia atrás y hacia adelante) (Morris et al., 2009).

Un estudio no especificó la señal auditiva utilizada (Ellis et al., 2005). Dos estudios utilizaron una combinación de dos señales (visual y auditiva) (Frazzitta et al., 2012a, 2012b) y un estudio utilizó una combinación de tres señales (visual, auditiva y táctil) (Morris et al., 2009). Ningún estudio utilizó señales táctiles de forma aislada. Los seis estudios mostraron el beneficio de utilizar señales sensoriales externas después del tratamiento.

Todos los estudios incluidos en esta revisión mostraron que agregar señales sensoriales a un programa de rehabilitación resultó en niveles más altos de mejora en el desempeño de las actividades de la vida diaria. Este hallazgo es consistente en las diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson según la escala de Hoehn y Yahr (Cassimatis et al., 2016).

En relación con la efectividad de las señales sensoriales externas en participantes de diferentes edades y sexos, dos estudios mostraron que tanto hombres como mujeres con una edad promedio de 70–72 años y una duración promedio de la enfermedad de 8–13 años se beneficiaron del entrenamiento en cinta con el uso de señales auditivas (ritmo musical) y visuales (objetivo) (Frazzitta et al., 2012a, 2012b). El efecto de ritmo proporcionado por la cinta

también se considera similar al proporcionado por las señales sensoriales externas (Bello y Fernández Del Olmo, 2013).

Además del beneficio de las señales sensoriales externas en la mejora del desempeño en las actividades de la vida diaria según los estudios seleccionados, uno de los estudios que mostró una disminución significativa en el uso de levodopa equivalente en un seguimiento de 1 año para los participantes del grupo de terapia con señales sensoriales externas respalda aún más los beneficios de su uso (Frazzitta et al., 2012a).

Es interesante observar cómo diferentes modalidades sensoriales pueden interactuar y mejorar el desempeño en tareas específicas. Las señales auditivas y visuales pueden complementarse entre sí para lograr resultados beneficiosos en la rehabilitación y el tratamiento de enfermedades como la enfermedad de Parkinson (Gómez-González et al., 2019).

La señalización se puede aplicar de diversas maneras, incluyendo sistemas de control en bucle abierto (por ejemplo, estímulos rítmicos constantes), sistemas de control en bucle cerrado (por ejemplo, estímulos intermitentes ajustados al patrón de marcha individual) y sistemas de control a demanda (también conocidos como “cuing inteligente”, entregados cuando ocurre una alteración específica en la marcha) (Ginis et al., 2018).

A continuación, se procede a realizar una revisión sobre enfermedad de Parkinson y señales sensoriales externas. Se tratará de centrar la investigación en las más empleadas y demostradas como eficaces en la literatura científica: las visuales y las auditivas.

Señales sensoriales auditivas

Como ya hemos mencionado, el principal objetivo de este tipo de intervenciones es influir en el proceso de iniciación de la marcha, pero, por lo general, cuando se producen estos bloqueos motores también se encuentran dificultades a la hora de realizar giros, lo que aumenta mucho el riesgo de caída y, por tanto, el empeoran de la calidad de vida (McNeely & Earhart, 2011; Hulbert et al., 2015). Una de las señales auditivas más comúnmente utilizadas y que ha demostrado mejoras significativas en los parámetros de marcha en pacientes con Parkinson es el metrónomo con una frecuencia superior al 10% de la cadencia habitual del paciente (Miller et al., 1996; Miller et al., 2020). Las señales auditivas más empleadas en la literatura, además del ya mencionado metrónomo, son la música rítmica y las instrucciones verbales (Cosentino et

al., 2023). El metrónomo proporciona un ritmo constante y regular que puede ayudar a sincronizar los movimientos y mejorar la marcha en personas con Parkinson. Al ajustar la frecuencia del metrónomo según las necesidades individuales, se pueden lograr resultados positivos en la rehabilitación y el tratamiento de esta enfermedad.

Gómez-González et al. (2019) realizaron una revisión sobre el tema y a continuación se exponen los principales resultados (tabla 17):

Tabla 17. Revisión sobre señales sensoriales auditivas y enfermedad de Parkinson. Modificado de Gómez-González et al. (2019)

Publicaciones	Jadad	Protocolo	Muestra
<i>Visser et al. (2007)</i>	1	Caminar 6 m., giro de 180° (normal, rápido, tras una señal auditiva y con doble tarea) y vuelta, 3 veces	49 (24 casos en fase ON y 25 control)
<i>Spildooren et al. (2013)</i>	0	Caminar 5 m., giro de 180° y vuelta. Giro realizado con y sin una doble tarea audio-cognitiva, mediante una cinta de audio cada 2". Cada condición se realizó 3 veces.	41 (27 casos en fase OFF: 13 con congelación y 14 sin congelación; 14 controles)
<i>Arias & Cudeiro (2010)</i>	2	Caminar por un pasillo con una puerta en medio, y dar la vuelta tocando los botones situados en las paredes, con y sin estimulación auditiva rítmica, por medio de auriculares, a una frecuencia de 100A (>10% de la frecuencia de pasos normal del paciente). Se realizaron 4 ensayos (2 sin estimulación auditiva, y 2 con estimulación auditiva) en dos días consecutivos.	29 (19 casos en fase OFF: 10 con congelación y 9 sin congelación; 10 controles)
<i>Willems et al. (2007)</i>	0	Caminar por un pasillo, giro de 180° a la izquierda de un obstáculo y vuelta, con y sin una señal auditiva aplicada por un metrónomo, a un ritmo cómodo de frecuencia de paso preferida por el paciente al caminar en línea recta. Se repitió 3 veces.	29 (19 casos en fase ON: 9 con congelación y 9 sin congelación; 10 controles)
<i>Nieuwboer et al. (2009)</i>	2	Caminar 6 metros hasta una silla, coger una bandeja con dos vasos de agua, girar 180° y volver. La prueba se repitió 8 veces en las diferentes condiciones de modalidades sensoriales. La señal auditiva se ofrecía a través de un auricular, a la frecuencia de paso preferida por el paciente.	133 casos en fase ON (68 con congelación y 65 sin congelación)
<i>Spildooren et al. (2010)</i>	0	Girar a ambos lados (derecha e izquierda) con y sin señal auditiva por el lado dominante y no dominante de la enfermedad, a una frecuencia de estimulación <10% de la frecuencia de paso preferida por el paciente. No especificaron el tipo de señal auditiva ni el número de ensayos realizados.	23 casos (12 con congelación y 11 sin congelación)
<i>Spildooren et al. (2012)</i>	2	Caminar 5 m, giro de 180 y 360° (hacia el lado dominante y no dominante de su enfermedad) con y sin una doble tarea (cognitiva-verbal) de clasificación de colores, 3 veces. La doble tarea y el giro se incluyeron para inducir congelación.	26 casos en fase OFF (13 con congelación y 13 sin congelación).

Publicaciones	Jadad	Protocolo	Muestra
<i>Okada et al. (2011)</i>	0	Iniciar la marcha con y sin una señal auditiva generada por un altavoz, hasta completar 3 pasos y sin especificar la frecuencia de estimulación auditiva. Los ensayos se repitieron hasta que los sujetos iniciaron con éxito la marcha 7 veces para cada tipo de iniciación.	14 (7 casos sin congelación en fase ON y 7 controles). Incluyeron 10 casos con congelación de un estudio anterior.
<i>Deval et al. (2014)</i>	0	Iniciar la marcha y dar 4 o 5 pasos tras una señal auditiva de 105 dB y 0,20 s. producida por un altavoz y comenzar a caminar lo más rápido posible en ausencia de dicha señal. Se realizaron al menos 3 ensayos consecutivos para cada condición.	90 (60 casos en fase ON y OFF: 30 con congelación y 30 sin congelación; 30 controles)
<i>Hyeong-dong (2007)</i>	0	Caminar por un pasillo con un estímulo auditivo rítmico proporcionado por un metrónomo eléctrico, cuya velocidad se fijó en una cadencia de la marcha de 85% (condición lenta), 100% (condición normal) y 115% (condición rápida) para cada sujeto. No se indicó el número de ensayos realizados.	2 casos en fase ON
<i>McCandless et al. (2016)</i>	1	Levantarse de una silla, ponerse de pie en una plataforma de fuerza y caminar 3 m. a su propio ritmo, utilizando o no un estímulo sensorial al iniciar la marcha (bastón láser, metrónomo de sonido a 70 señales/s., metrónomo de vibración, y bastón). Se registraron al menos 3 intentos para cada tipo de condición.	20 casos con congelación en fase OFF
<i>Fernández-Del-Olmo et al. (2012)</i>	0	Caminar hasta completar 3 pasos consecutivos, iniciando una marcha rápida con la pierna derecha en respuesta a tres estímulos diferentes: estímulo visual (cuadrado blanco sobre fondo negro en un ordenador), estímulo visual junto a estímulo auditivo bajo (LAS), y estímulo visual junto a estímulo auditivo alto (SAS). La señal auditiva consistía en ráfagas de 750 Hz, de una duración de 30 ms, 80 dB para el estímulo LAS y 130 dB para el estímulo SAS. Se realizaron 25 ensayos: 15 con estímulo visual, 5 con estímulo visual y LAS, y 5 con estímulo visual y SAS.	26 (13 casos en fase ON y 13 controles)

Aclaraciones sobre la tabla 17:

La aplicación de la escala Jadad permite evaluar la calidad de los estudios y considerar su validez y confiabilidad en la investigación científica. Es importante tener en cuenta estos criterios al interpretar los resultados y conclusiones de los estudios revisados. Esta escala tiene en cuenta aspectos relacionados con los sesgos, utilizando una serie de ítems relacionados con la aleatorización, el enmascaramiento de los pacientes y del investigador al tratamiento, y la descripción de las pérdidas de seguimiento. Los propios autores consideraron que los estudios incluidos en su revisión eran de calidad metodológica baja.

Esta revisión sugiere que los estímulos auditivos (principalmente con una frecuencia superior al 10% de la cadencia de paso) son más efectivos para mejorar la cadencia de la marcha, lo que implica un aumento en la velocidad al girar. Por otro lado, parece ser que los estímulos visuales son más eficaces para aumentar la longitud del paso, que es esencial para iniciar la marcha (Gómez-González et al., 2019). Los hallazgos sobre las dificultades para mantener este efecto a lo largo del tiempo podrían estar relacionados con el hecho de que el uso de señales externas puede dirigir la atención hacia los procesos de la marcha y mejorar su ejecución, pero este efecto se debilita con el tiempo.

Señales sensoriales visuales

Las señales visuales (por ejemplo, líneas de rayas y destellos láser proyectados en el suelo) visuales pueden ser útiles para guiar y mejorar la marcha en personas con enfermedad de Parkinson, proporcionando referencias visuales que ayudan a mantener un ritmo constante y una longitud de paso adecuada (Cosentino et al., 2023). Lo cierto es que los efectos de las señales visuales en los déficits de giro en la enfermedad de Parkinson aún no están claros (Das et al., 2022). La evidencia es limitada en cuanto a los giros y la señalización en la enfermedad de Parkinson, especialmente con señales visuales, lo que deja sin claridad cuán útiles son las señales para los giros en la práctica clínica (Ginis et al., 2018).

A continuación, se han seleccionado algunos artículos para revisar el tema en cuestión (Tabla 18):

Tabla 18. Revisión sobre señales sensoriales visuales y enfermedad de Parkinson. Elaboración propia

Publicaciones	Calidad	Protocolo	Muestra
<i>Das et al. (2022)</i>	Alta	Se midió el giro mientras caminaban utilizando un sensor inercial colocado en la región de la quinta vértebra lumbar. Los participantes caminaron en línea recta y realizaron giros de 180° y 360° a mitad de una caminata de 10 metros, tanto con como sin señales visuales (patrón de estrellas). La duración del giro y la respuesta de la velocidad a las señales visuales se evaluaron mediante modelos de efectos mixtos lineales.	43 participantes con enfermedad de Parkinson (22 con congelación de la marcha autoinformada) y 20 controles.
<i>Fietzek et al. (2014)</i>	Modera da	30 min de ejercicios repetitivos de fisioterapia con estrategias de señalización y movimiento tres veces por semana.	24 (14 con congelación y 10 controles)
<i>Frazzitta et al. (2009)</i>	Baja	G1: 20 min de entrenamiento en cinta rodante asociados con señales auditivas y visuales todos los días. G2: 20 min de rehabilitación incluyendo señales auditivas y visuales todos los días	40 (20 en cada grupo de intervención, sin control)

Aclaraciones sobre la tabla 18:

Esta área de investigación es importante para comprender cómo las señales visuales pueden influir en el desempeño de los giros durante la marcha en personas con Parkinson. Aunque se ha demostrado que las señales visuales mejoran características generales de la marcha en pacientes con Parkinson, se necesita más investigación para comprender completamente su impacto en los déficits específicos de giro (Ginis et al., 2018; Cosentino et al., 2023).

Un elemento importante a la hora de considerar este tipo de intervenciones en enfermedad de Parkinson parece ser el estado de deterioro cognitivo que presentan, puesto que apenas hay publicaciones que tengan en cuenta este factor o que cuenten con pacientes que la padezcan en sus estudios (Miller et al., 2020).

Reflexiones sintetizadas sobre señales sensoriales y enfermedad de Parkinson

La estimulación auditiva rítmica provoca un giro más rápido que las señales visuales en personas con enfermedad de Parkinson (Nieuwboer et al., 2009), pero los estímulos visuales son más eficaces para aumentar la longitud del paso. En resumen, un programa de entrenamiento de la marcha que incluya estímulos propioceptivos y exteroceptivos, con una frecuencia de tres sesiones por semana y una duración aproximada de media hora, podría mejorar la longitud del paso, la cadencia y la velocidad de la marcha, así como reducir los episodios de congelación durante las fases de inicio del paso y al realizar giros. Esto, a su vez, podría disminuir el riesgo de caídas y mejorar la calidad de vida en personas con enfermedad de Parkinson (Gómez-González et al., 2019).

Esta es una de las grandes justificaciones de por qué empleamos en los estudios presentados en esta tesis los dispositivos multisensoriales para el entrenamiento con personas con enfermedad de Parkinson.

SALUD MÓVIL (*mHealth*)

En muchos países, los sistemas de salud no cubren los costes asociados al tratamiento interdisciplinario necesario para abordar las enfermedades neurodegenerativas. Esto hace que la situación económica del paciente o su familia sea un factor determinante en el manejo de esta enfermedad y otras afecciones relacionadas (McMaughan et al., 2020). Si nos centramos en la demencia, por ejemplo, esta situación es aún más relevante considerando la mayor prevalencia de demencia en personas con bajos niveles socioeconómicos (Kivimäki et al., 2020; Appel et al., 2021). Por ejemplo, en España, gran parte de los cuidados a personas dependientes son proporcionados por familiares que no están vinculados a servicios de atención profesional (IMSERSO, 2014). Por esta razón, es común que los familiares de personas con demencia creen asociaciones locales que autofinancian diversas intervenciones terapéuticas como alternativa a los sistemas de salud generalmente saturados (Lee et al., 2022). Estas asociaciones ofrecen tratamientos terapéuticos a pacientes con diferentes grados de afectación, incluso con distintos diagnósticos de demencia o estadios de enfermedad de Parkinson con sintomatología diferenciada. Sin embargo, el enfoque grupal de estos tratamientos dificulta la adaptación de los ejercicios según las características individuales de cada paciente (Sánchez-Sánchez et al., 2022).

Además, este enfoque asociativo no puede satisfacer las necesidades de aquellos pacientes que viven en zonas rurales muy despobladas o que simplemente no pueden desplazarse a la asociación para participar en el programa de ejercicios (Glauber, 2022; Gouchan et al., 2023). El desarrollo de la telemedicina, dispositivos electrónicos y aplicaciones móviles de salud podría ser una opción interesante para estos pacientes en situaciones mencionadas anteriormente. No obstante, existen limitaciones en el uso de aplicaciones móviles de salud, ya que menos del 1% de ellas se basan en evidencia de investigación (Oh et al., 2021).

Como se ha ido demostrando en esta tesis, cada año se publican cientos de ensayos controlados aleatorios destinados a evaluar los efectos del ejercicio físico sobre variables relacionadas con la salud (Collado-Mateo et al., 2021). Esta es la consecuencia de una gran inversión de instituciones públicas y privadas y del trabajo de muchos investigadores, que han demostrado que el ejercicio físico, como ya hemos visto en capítulos anteriores de esta tesis, conlleva numerosos beneficios en muchas poblaciones patológicas y no patológicas diferentes (Pedersen & Saltin, 2015). Como resultado, el ejercicio físico se ha convertido en un medicamento que todo el mundo debería tomar con regularidad (WHO, 2020) y se han desarrollado muchas campañas, anuncios y políticas diferentes para difundir ese mensaje (Thomas et al., 2018). Sin embargo, aunque la mayoría de la gente conoce la importancia de llevar una vida activa como parte de un estilo de vida saludable, la inactividad física sigue siendo una preocupación importante y el número de personas sedentarias no se ha reducido adecuadamente (Arocha Rodulfo, 2019).

Los bajos niveles de adherencia al ejercicio pueden provocar que algunos ensayos controlados aleatorios destinados a evaluar los beneficios del ejercicio en uno o varios resultados de salud no alcancen resultados significativos (Johnston et al., 2019). Sin embargo, el problema de la adherencia puede ser mayor cuando se habla de la población general que no participa en ese tipo de estudios, ya que los participantes en los ensayos controlados aleatorios suelen ser voluntarios, seleccionados según criterios de inclusión y exclusión que a menudo rechazan a individuos con deficiencias graves que pueden reducir su adherencia (por ejemplo, es habitual que las personas con deterioro cognitivo grave queden excluidas de los artículos que involucran a adultos mayores o pacientes con la enfermedad de Parkinson) (Jansons et al., 2017).

Además, como voluntarios, se puede suponer que los participantes en los estudios pueden estar inherentemente motivados, o al menos estar dispuestos a participar. Sin embargo, esto no se puede asumir para todos en la población general y podría suceder que los pacientes que participan en ensayos clínicos no sean representativos de la población en cuestión, ya que

su predisposición psicológica al ejercicio puede ser diferente a la predisposición de los demás (Wallen et al., 2016). Además de la selección de voluntarios y participantes ideales, los ensayos controlados aleatorios suelen estar muy supervisados, lo que puede explicar por qué los niveles de cumplimiento suelen ser mayores en comparación con los estudios observacionales (Lemstra et al., 2016).

Para aumentar esta adherencia, la literatura científica ha señalado algunas posibilidades que varían desde implementar intervenciones psicológicas paralelas (Spring et al., 2021), focalizarse en tres necesidades psicológicas básicas como son la autonomía, la competencia y la relación (Sylvester et al., 2018), incluir dispositivos tecnológicos (Valenzuela et al., 2018), proponer formas alternativas de hacer ejercicio (García-Bravo et al., 2021) o incluso pagar a la gente por hacer ejercicio (Charness & Gneezy, 2009). También es importante señalar que algunos estudios confunden el término adherencia con asistencia (el número o el porcentaje de sesiones a las que asisten los pacientes) (Hawley-Hague et al., 2016). Por clarificar, la adherencia al ejercicio es un concepto con raíces más profundas en el comportamiento del participante que un simple número de abandonos o porcentaje de sesiones asistidas (Collado-Mateo et al., 2021).

Siguiendo esta última definición de adherencia que incluye la valoración de la intensidad y el volumen alcanzado, los nuevos avances tecnológicos han facilitado la valoración de la adherencia dado que la intensidad y el volumen del ejercicio pueden ser más fácilmente monitorizados o incluso autocontrolados por el participante (Albergoni et al., 2019; de Graaf et al., 2024). Sin embargo, el uso de la tecnología implica otros problemas que deben ser considerados, como los costes económicos, el tiempo adicional requerido para configurarla, las potenciales experiencias desagradables o incómodas, las dificultades que experimentan los participantes para utilizarla adecuadamente, y la vergüenza o simplemente la desgana de las personas que no quieren utilizarlo (Marin et al., 2019; Valenzuela et al., 2018).

No obstante, la tecnología se ha revelado como un elemento potenciador de la adherencia a los programas de ejercicio físico (Xu et al., 2019), especialmente útil para monitorizar con precisión la actividad física de los participantes en términos de frecuencia, duración y tiempo, individualizar la prescripción de ejercicio, proporcionar retroalimentación en tiempo real, hacer recordatorios, conectar profesionales y pacientes, compartir las actividades realizadas con pares y proporcionar instrucciones, entre otros beneficios (Emmerson et al., 2019; Hughes et al., 2019).

La tecnología, especialmente la móvil, a través de sus aplicaciones, permite tratar de reducir los riesgos de que los pacientes abandonen el ejercicio físico por motivos de desplazamiento a los centros o los horarios de las intervenciones (Mittaz Hager et al., 2019). Al poder realizarse en la comodidad del hogar, se convierten en una poderosa herramienta para acercar y facilitar el acceso a los programas de ejercicios (Hill et al., 2015; Clemson et al., 2012). Si bien es cierto que algunos autores señalan que, por ejemplo, para nuestra población objetivo (personas mayores con enfermedades crónicas neurodegenerativas), aunque los programas de ejercicios en el hogar muestran efectos positivos en la prevención de caídas, por ejemplo, los programas existentes a menudo no incluyen a los pacientes en el proceso de toma de decisiones sobre la selección de ejercicios (Mittaz Hager et al., 2019) y esto acaba afectando a la adherencia a los programas de ejercicio.

Según la Organización Mundial de la Salud, la tecnología de salud móvil (*mHealth*) es “una práctica médica y de salud pública respaldada por dispositivos móviles”, incluidos dispositivos portátiles, asistentes digitales portátiles, teléfonos inteligentes y tabletas. Aunque las aplicaciones de *mHealth* a menudo son criticadas por servir sólo a aquellos con acceso a teléfonos móviles y/o conocimiento de estos dispositivos, la tecnología de los teléfonos inteligentes se está volviendo rápidamente omnipresente. Para 2025, se espera que haya 5.600 millones de conexiones móviles, la mayoría teléfonos inteligentes, en manos de más de dos tercios de la población mundial (McCool et al., 2022).

El uso de tecnologías inalámbricas convencionales en la gestión de la salud ha crecido exponencialmente en la última década, con más de 325.000 aplicaciones *mHealth* disponibles a fecha de 2017. La mayoría de las aplicaciones de *mHealth* se centran en el fitness (36%), el manejo del estrés (17%) y la dieta (12%), y el 35% restante se centra en el manejo de enfermedades (Aitken, 2015). Los pacientes y los proveedores de atención médica utilizan cada vez más aplicaciones de *mHealth* para respaldar la salud y el bienestar. El 96% de los usuarios actuales de *mHealth* informan que ha mejorado su calidad de vida (Maaß et al., 2022). Más del 50% de las personas que no utilizan servicios de *mHealth* creen que dichas tecnologías mejorarían la calidad y/o disminuirían el coste de su atención médica en los próximos 3 años, y el 70% de los médicos informan que las aplicaciones de salud móvil alientan a los pacientes a asumir una mayor responsabilidad de su propia salud (Jones et al., 2018).

Hay miles de aplicaciones de *mHealth* disponibles para descargar y menos del 1% de ellas se basan en evidencia de investigaciones (Free et al., 2013; Anthes, 2016). ROXPro es una aplicación desarrollada por la compañía A-Champs que fue quien ideó los dispositivos

multisensoriales para entrenar con diferentes poblaciones, pero especialmente enfocada al rendimiento. NeuroMo es un novedoso programa en forma de aplicación móvil desarrollado por expertos que se enfoca en abordar los déficits cognitivos y mejorar la calidad de vida, así como el bienestar físico, mental y emocional de personas con demencia, enfermedad de Parkinson y otras condiciones neurodegenerativas.

SISTEMA NEUROMO

Origen

NeuroMo es una empresa de reciente creación (año 2022) que se basa en las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) para comercializar sus productos o servicios (startup). Surgió de la matriz principal, que también es una startup, A-Champs, y que se publicita de la siguiente manera en su página web: “Creamos soluciones de entrenamiento innovadoras e interactivas basadas en la premisa de que rendimos a un nivel superior en el deporte y en la vida si entrenamos juntos cerebro y cuerpo”.

De acuerdo con el CEO de la empresa: “La misión de A-Champs es ayudar a personas de todas las edades y niveles de habilidad a alcanzar su máximo potencial. El enfoque de la empresa se basa en la creencia de que cualquier persona con cerebro y cuerpo puede desempeñarse mejor en la vida si se optimizan sus capacidades cognitivas. Las soluciones tradicionales de entrenamiento y fitness a menudo pasan por alto el entrenamiento de las capacidades cognitivas y cognitivo-motoras, y A-Champs pretende cambiar eso llevando el entrenamiento cerebro-cuerpo especializado a las masas a través de un sistema de entrenamiento interactivo basado en luz, sonido y sensores”.

A-Champs fue fundada en 2018 por Kilian Saekel, un empresario alemán. Inspirados por la exitosa batalla de su esposa contra el cáncer de mama, la pareja se dio cuenta de la importancia de la salud e imaginó una empresa dedicada a ayudar a las personas a ser más activas y saludables.

Inicialmente, A-Champs se centró en vender sus productos a profesionales del rendimiento deportivo, fitness y terapia física y neurológica a través de su App ROXPro. Algunas de las organizaciones deportivas más importantes de Europa y EE. UU., como Real Madrid,

Bayern Munich, PSG, AS Monaco, Alba Berlin, la selección belga de fútbol, Sporting Kansas City y UFC Performance Center, así como organizaciones de talla mundial. Los atletas utilizan el sistema A-Champs para optimizar el rendimiento cognitivo y cognitivo-motor.

Si bien el respaldo de los atletas de talla mundial es emocionante, el impacto del sistema A-Champs en pacientes con discapacidades cognitivas y motoras es aún más notable. La empresa ha observado mejoras significativas después de unas pocas sesiones de entrenamiento en pacientes con Alzheimer, Parkinson, derrame cerebral, TDAH, autismo, parálisis cerebral y lesiones cerebrales traumáticas.

ROXPro es una app diseñada para que sea muy intuitiva desde la que medir el progreso y la evolución del usuario, descargar informes o enviar dudas. Se pueden conectar hasta 24 sensores de luces, sonidos y vibración con batería recargable. Estos mismos dispositivos son los que utiliza la app NeuroMo.

Características de los dispositivos

Sus tres dispositivos multisensoriales (rocas – Figura 9) que emiten luz, sonido y vibración, permiten programar diversos ejercicios en función del objetivo de entrenamiento que se busque. Como ya hemos comprobado en la revisión realizada en esta tesis sobre ejercicio multicomponente tanto en deterioro cognitivo como en enfermedad de Parkinson, al incluir la variable multisensorial a los programas de ejercicio se trabaja tanto a nivel físico como cognitivo (Kasuga et al., 2022; Pavani et al., 2017).



Figura 9. Los dispositivos multisensoriales (rocas). Fuente: <http://www.A-Champs.com> (Fecha último acceso: 30-06-2024)

Cada una de las rocas mide 10'5 cm de largo y de ancho y 4'5 cm de alto. Su cara inferior es rugosa para aumentar la adherencia a la superficie donde se coloque y la cara superior presenta el elemento luminoso. En uno de sus laterales encontramos el altavoz, por otro el botón de encendido y en un tercer lado el punto de carga (Figura 10). La carga de los dispositivos se puede realizar a través de un cable que permite conectar hasta 3 dispositivos. Se necesita Bluetooth para conectarlos a los dispositivos móviles.

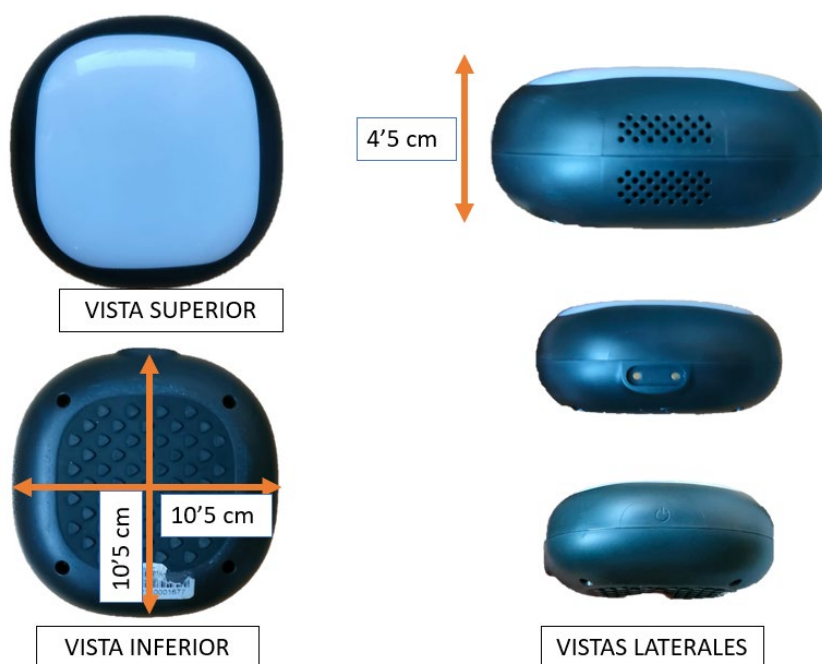


Figura 10. Dimensiones de los dispositivos. <http://www.A-Champs.com> (Fecha último acceso: 30-06-2024) - Elaboración propia

Los dispositivos cuentan con un acelerómetro que permite detectar las vibraciones y los cambios de posición. De este modo, se pueden personalizar hasta 12 niveles de intensidad de golpeo que se pueden adaptar a diferentes superficies y objetivos de tarea.

Asimismo, se puede personalizar cada tarea para que provea feedback auditivo inmediato a los pacientes cuando golpean los dispositivos correcta y/o erróneamente. A este respecto, pero desde el punto de vista del entrenador, con la aplicación original ROXPro, de la que hablaremos en el apartado siguiente, se puede monitorizar en tiempo real el número de aciertos y/o fallos, así como sus tiempos de reacción (Figura 11).

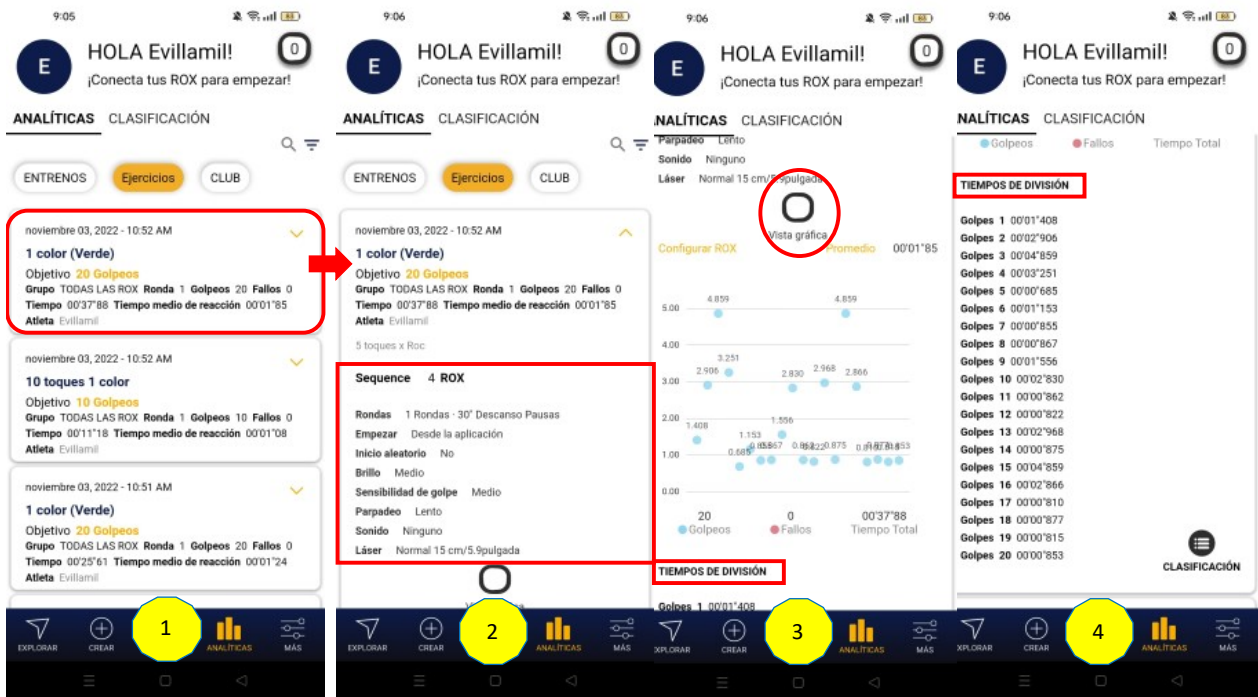


Figura 11. Ejemplo de visualización de resultados en tiempo real ROXPro. Elaboración propia

En la Figura 11 se pueden analizar los resultados de cada ejercicio. En el ejemplo, selecciono uno de los ejercicios de todos los guardados (paso 1); en un primer vistazo puedo comprobar cuáles fueron los parámetros que seleccioné para las rocas, así como la carga de entrenamiento (paso 2); si seguimos deslizando hacia debajo, podemos ver una gráfica con el tiempo de reacción de cada uno de los golpes y, si hubiera fallos, saldrían en otro color (paso 3); por último, puedo comprobar el tiempo de reacción de cada uno de los intentos en orden (paso 4). Todo esto se puede exportar a una gráfica en Excel para mayor facilidad en el análisis de los datos.

Mejoras implementadas en NeuroMo

La primera publicación de esta tesis se realizó diseñando los entrenamientos en la App de ROXPro. La aplicación no estaba traducida al castellano y estaba muy orientada a preparadores físicos, entrenadores y fisioterapeutas, pero se volvía algo compleja para usuarios estándar. La usabilidad es un factor clave que afecta la aceptación de aplicaciones de *mHealth*

para personas mayores, pero los métodos tradicionales de evaluación de usabilidad pueden no ser adecuados para su uso en esta población debido a las barreras del envejecimiento (Wang et al., 2022). Si a esto se agrega el factor de deterioro cognitivo, la consecución del proyecto se podría ver comprometida.

Por este motivo, tras completar el primer estudio, se trasladó a la empresa la necesidad de hacer un App más intuitiva y accesible para nuestra población objetivo (Figura 12). De este modo nació NeuroMo.

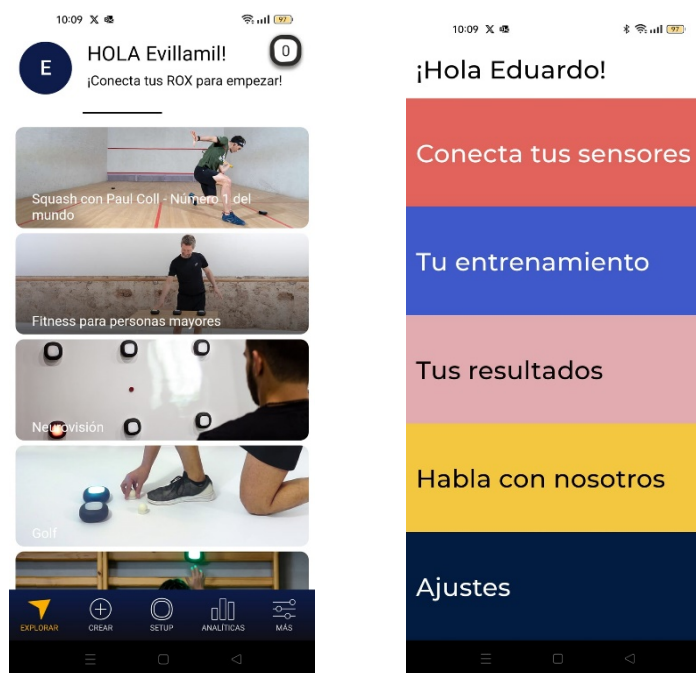


Figura 12. Comparativa de interfaces entre ROXPro (izquierda) y NeuroMo (derecha).
Elaboración propia

Cuando una persona descarga la aplicación, deberá contestar una serie de preguntas relacionadas con sus datos personales (edad, peso, altura, sexo y enfermedades conocidas) para después, a través de la App, evaluar su rendimiento en diferentes tareas a través de una prueba de evaluación (ANEXO 1) usando los tres dispositivos multisensoriales mencionados anteriormente. Tras la evaluación, se coloca a cada persona en uno de los niveles de entrenamiento basado en su rendimiento en la prueba y se supervisa su progresión. Este programa personalizado se adapta a las características y capacidades individuales de cada persona. En cada nivel hay hasta 3 subniveles de dificultad orientados a precisar mejor el tipo de ejercicios que le convendrían a esa persona en función de sus características particulares.

Con este entrenamiento, se pretende ayudar a quienes sufren deterioro cognitivo a ganar autonomía y bienestar emocional, así como a las personas con enfermedad de Parkinson a mejorar y/o mantener su velocidad de reacción y tratar de frenar el avance de la enfermedad. Además, solo se requiere un teléfono móvil y 15 minutos (de media) para realizar los ejercicios desde la comodidad y privacidad del hogar. El programa es totalmente personalizado y se va adaptando a las características y capacidades del paciente. Esta personalización, se lleva a cabo de manera online a través de la plataforma privada para entrenadores, donde se pueden quitar y poner ejercicios para cualquier sesión ya creada, cambiar las variables de entrenamiento de cada ejercicio estandarizado (objetivo, tiempo de ejecución, tiempo de descanso, intensidad del brillo de la luz, frecuencia...) (Figura 13).

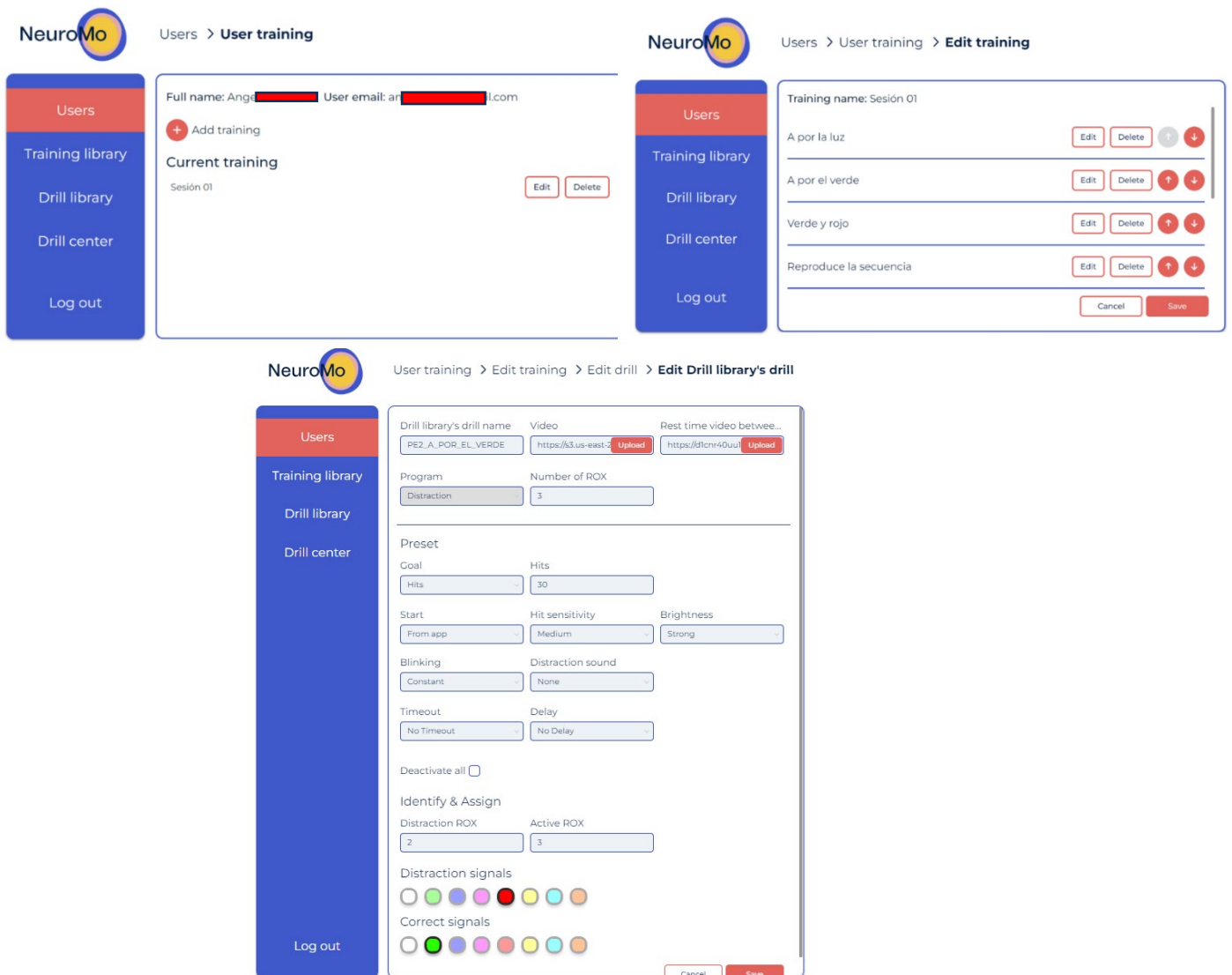


Figura 13. Ejemplo de personalización de la tarea en NeuroMo. Elaboración propia

Gracias a la colaboración de nuestro equipo de investigación con esta empresa, hemos diseñado nuevos entrenamientos más específicos para la enfermedad de Parkinson y esperamos poder continuar precisando aún más para diferentes poblaciones a través de nuestros ensayos clínicos.

Características del entrenamiento

Las diferentes sesiones diseñadas para la App tratan de abarcar todo el espectro posible de los diferentes niveles de deterioro cognitivo, funcionalidad motriz, estadio de la enfermedad de Parkinson y preferencias/gustos individuales de los pacientes. En el ANEXO 2 se resumen las características de cada nivel.

Todas las sesiones cuentan con una parte centrada en la ejecución del tren superior y otra parte para el tren inferior. En los primeros niveles, los ejercicios consisten en responder ante un estímulo visual que va alternando mientras dura la serie. Cada serie puede tener un objetivo de golpes o de tiempo total.

El principal objetivo se basa en el trabajo de velocidad de reacción para todas las poblaciones. De este modo, empleamos ejercicios que implican concentración en el estímulo en diferentes posiciones tanto sentado como de pie para poder dar respuesta a las posibles limitaciones de movimiento de cada persona y realizar los ejercicios con seguridad.

El tiempo de las sesiones oscila entre 12 y 30 minutos, encontrándose diferencias significativas entre pacientes. De este modo, una sesión de principiante hay personas cuya afección neurodegenerativa se encuentra en estadios iniciales y que pueden terminarla en 12 minutos, mientras que esa misma sesión otra persona en estadio más avanzado puede llevarle hasta 32 minutos.

Demencia

Jugamos también con presentar varios estímulos de colores diferentes que implican ejecuciones diferentes, por ejemplo, tocar con una mano o pie un color en concreto. Esto implica mayor concentración y una toma de decisiones más elaborada.

En niveles más avanzados, incluimos ejercicios que implican una demanda de movimiento mayor, pasando desde desplazamientos caminando hasta llegar a ejercicios que incluyen zancadas o sentadillas aumentando la demanda energética.

También incluimos en alguna sesión, tareas de memorización de secuencias donde el usuario debe reproducir en el mismo orden o en el orden inverso a como la reproducen los dispositivos. Las opciones de personalización incluyen variables como el número y color de los estímulos y el orden de reproducción. En la Figura 14 se pueden observar algunos ejemplos de tareas sentados, que son las que más empleamos en deterioro cognitivo por mayor seguridad.



Figura 14. Ejemplos de tareas en sedestación. Elaboración propia

Enfermedad de Parkinson

En el caso de la enfermedad de Parkinson, el foco de entrenamiento es otro. Como ya hemos visto en su apartado correspondiente, uno de los principales problemas de las personas con Parkinson es el movimiento autoiniciado. Por tanto, las tareas diseñadas tenían una gran carga de trabajo ipsilateral y contralateral basada en la respuesta ante los estímulos visuales a diferentes distancias y colocación de los dispositivos, así como de posición inicial del ejercicio (Figura 15).

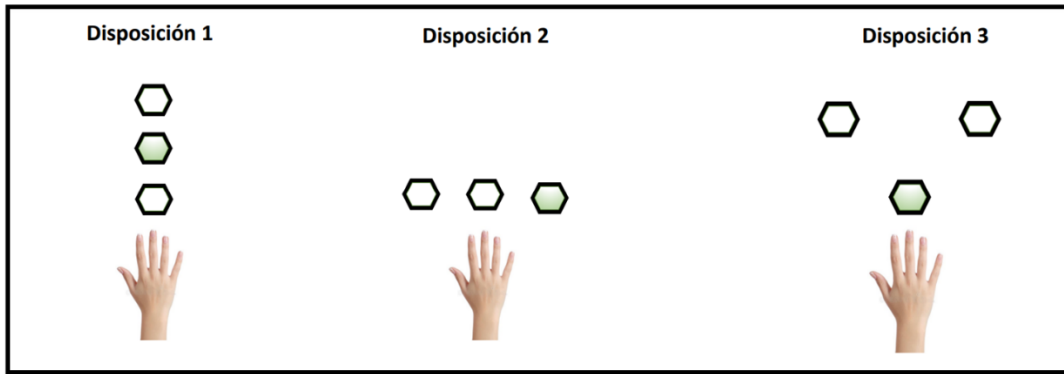


Figura 15. Diferentes disposiciones de las rocas. Elaboración propia

En la Figura 16 se muestra un ejemplo de una de las tareas realizadas de pie. Destaco este punto, porque otra de las grandes problemáticas en enfermedad de Parkinson radica en la dificultad para cambiar el centro de gravedad entre hemicuerpos, por este motivo, incluimos varias tareas que implicaban tocar con un pie un color determinado y con el otro pie un color diferente.



Figura 16. Ejemplos de tareas en posición de bipedestación. Elaboración propia

Otro de los ejercicios que empleamos consiste en ir a tocar los estímulos visuales mientras se ha de mantener el equilibrio de una de las rocas en la mano. En este caso, los dispositivos van dando feedback kinestésico tras cada desequilibrio.

En el ANEXO 3 podrán encontrar el desglose de sesiones y ejercicios para la enfermedad de Parkinson.

II. OBJETIVOS DE LA TESIS

Tras el análisis de la literatura científica existente en relación a las temáticas de estudio, podemos comprobar el creciente interés por ser más eficaces, precisos y efectivos en la prescripción e individualización de los programas de entrenamiento para población con enfermedad neurodegenerativa. Pese al avance producido, seguimos enfrentando problemas concretos en relación con la integración del conocimiento disponible en la implementación de programas de entrenamiento aplicables a contextos domésticos basados en las características particulares de cada sujeto.

OBJETIVOS GENERALES

1. Evaluar los efectos del entrenamiento en tareas duales, caracterizado por una combinación de ejercicios físicos, cognitivos y sensoriales realizados simultáneamente, sobre el rendimiento en tareas duales de la marcha en sujetos con demencia.
2. Investigar el efecto de un programa de entrenamiento de señales reactivas sobre el rendimiento motor (marcha, equilibrio y movimientos de las extremidades superiores) en personas con enfermedad de Parkinson, implementado mediante un dispositivo electrónico y digital en su propio entorno doméstico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar los efectos del entrenamiento de dobles tareas, sobre el rendimiento en otras tareas de marcha como la velocidad máxima y el *Timed Up and GO* en sujetos con demencia.
2. Evaluar los efectos del entrenamiento de dobles tareas, sobre el rendimiento en la fuerza de agarre en sujetos con demencia.
3. Investigar el efecto de un programa de entrenamiento de señales reactivas sobre el rendimiento en tareas de velocidad de reacción tanto del tren superior como del tren inferior, en sujetos con enfermedad de Parkinson.

III. CUERPO DE LA TESIS

Capítulo 1: Estudio piloto de los efectos del entrenamiento individualizado de tareas duales en el hogar mediante tecnología sanitaria móvil en personas con demencia

Artículo

Estudio piloto de los efectos del entrenamiento individualizado de tareas duales en el hogar mediante tecnología sanitaria móvil en personas con demencia

Autores: Eduardo Villamil-Cabello 1,2, Mercedes Meneses-Domínguez 3, Ángela Fernández-Rodríguez 4, Patricia Ontoria-Álvarez 5, Alfonso Jiménez-Gutiérrez 1,2 y Miguel Fernández-del-Olmo 1,*.

Afiliaciones institucionales:

1 Centro de Estudios del Deporte, Universidad Rey Juan Carlos, 28943 Madrid, España; e.villamil.2021@alumnos.urjc.es (E.V-C.); alfonso.jimenez@urjc.es (A.J-G.)

2 GO fitLAB, Ingesport, 28003 Madrid, España

3 AFA Coslada, 28822 Madrid, España; afacorredordelhenares@gmail.com

4 Instituto Cántabro de Servicios Sociales, 39006 Cantabria, España

5 Servicio Cántabro de Salud, 39011 Cantabria, España; patriciacristina.ontoria@scsalud.es

* **Correspondencia:** miguel.delolmo@urjc.es

Estado del manuscrito: Publicado

ABSTRACT

The objective of this pilot study was to evaluate the effects of dual-task training implemented by mobile health technology on performance on motor and dual-task tests in subjects with dementia. Nineteen subjects with a medical diagnosis of dementia were assigned to an experimental group (EG, n = 12) or control group (CG, n = 7). The EG participated in 24 sessions (3/week) of a homebase dual-task exercises program, in addition to their ongoing cognitive and physiotherapy treatment. The training program was implemented individually in the patient's home by caregivers or relatives through electronic devices controlled by a mobile application. Before (Pre) and after (Post) the program, performance on motor and motor/cognitive (dual task) tests were evaluated. Motor evaluation included gait at preferred and maximal speed, the Up and Go, and the Handgrip Strength test. Dual-task tests included gait with subtraction 3 s from 100 and naming animals (verbal fluency). The CG only performed the evaluations in addition to their cognitive and physiotherapy treatment. The statistical analysis (ANOVA Group*Test) showed a statically significant improvement for both dual-task tests in the EG after the training program, while the CG showed an impairment in the verbal fluency test. Conclusion: the implementation of a home exercise program carried out with mobile technology in people with dementia is feasible and positively affects their performance on dual tasks.

Keywords: mobile health technology; dual-task; homebase training

RESUMEN

El objetivo de este estudio piloto fue evaluar los efectos del entrenamiento de doble tarea implementado por la tecnología de salud móvil en el rendimiento en pruebas motoras y de doble tarea en sujetos con demencia. Diecinueve sujetos con diagnóstico médico de demencia fueron asignados a un grupo experimental (GE, n = 12) o a un grupo de control (GC, n = 7). El GE participó en 24 sesiones (3/semana) de un programa de ejercicios de doble tarea en casa, además de su tratamiento cognitivo y fisioterapéutico en curso. El programa de entrenamiento fue implementado individualmente en el domicilio del paciente por cuidadores o familiares a través de dispositivos electrónicos controlados por una aplicación móvil. Antes (Pre) y después (Post) del programa, se evaluó el rendimiento en pruebas motoras y motoras/cognitivas (doble tarea). La evaluación motora incluyó la marcha a velocidad preferida y máxima, el Up and Go, y

la prueba Fuerza de Agarre. Las pruebas de doble tarea incluyeron la marcha con sustracción de 3 desde 100 y el nombramiento de animales (fluidez verbal). El GC sólo realizó las evaluaciones además de su tratamiento cognitivo y fisioterapéutico. El análisis estadístico (ANOVA Grupo*Prueba) mostró una mejora estadísticamente significativa para ambas pruebas de doble tarea en el GE tras el programa de entrenamiento, mientras que el GC mostró un deterioro en la prueba de fluidez verbal. Conclusión: la implementación de un programa de ejercicio en casa realizado con tecnología móvil en personas con demencia es factible y afecta positivamente a su rendimiento en las tareas duales.

Palabras clave: tecnología sanitaria móvil; doble tarea; entrenamiento a domicilio

1. Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, la demencia es un síndrome - generalmente de carácter crónico o progresivo- que provoca un deterioro de la función cognitiva superior al que cabría esperar de las consecuencias habituales del envejecimiento biológico. Afecta a la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje, el juicio y tiene un grave impacto en las actividades de la vida diaria (AVD). En la actualidad, más de 55 millones de personas viven con demencia en todo el mundo. En el futuro, con el aumento de la esperanza de vida, el número de personas con demencia aumentará drásticamente, con una estimación de casi 10 millones de nuevos casos cada año. Esto no sólo tendrá un impacto en la calidad de vida de los pacientes, sino que aumentará la carga sobre los cuidadores familiares [1], la atención comunitaria y los servicios sanitarios [2].

El ejercicio físico ha sido sugerido como un factor potencial del estilo de vida para reducir o retrasar la progresión de los síntomas de la demencia [2]. Sin embargo, establecer el tipo de ejercicio más recomendable para las personas con demencia es un gran desafío dada la amplia heterogeneidad de los síntomas motores y cognitivos asociados a la demencia. Sin embargo, varios meta-análisis recientes muestran que la actividad física y el ejercicio pueden mejorar la cognición en ancianos con enfermedad de Alzheimer (EA) [3,4]. Además, la intervención cognitiva y el ejercicio físico combinados pueden producir efectos aditivos y sinérgicos en adultos mayores con demencia, dando lugar a mayores beneficios cognitivos que el entrenamiento cognitivo o el ejercicio físico por sí solos [5]. Además del ejercicio y el entrenamiento cognitivo, la estimulación sensorial y multisensorial pueden mejorar eficazmente

la patología de la EA, despertar la memoria y mejorar la cognición y los comportamientos [6]. Hay pruebas de que el ejercicio aumenta el volumen del hipocampo [7] y del córtex prefrontal [8], y puede potenciar la neurogénesis [9], mientras que la estimulación sensorial podría modular las oscilaciones neuronales [10] y mejorar la plasticidad cerebral [11].

Además del tipo de ejercicio, también hay dos cuestiones muy relevantes cuando queremos implementar, en un contexto real, un programa de ejercicio en sujetos con demencia:

(i) ¿hasta qué punto las mejoras cognitivas o incluso motoras señaladas en numerosos estudios se traducen en una mejora de las actividades de la vida diaria? y (ii) ¿cómo condiciona el estatus socioeconómico el acceso del paciente al programa de ejercicios?

Respecto al primer punto, es bien sabido que en muchas ocasiones las mejoras obtenidas por una intervención se limitan a las condiciones del laboratorio [12]. Por ello, numerosos estudios han explorado el efecto del ejercicio y el entrenamiento cognitivo utilizando el paradigma de la doble tarea al caminar. De hecho, el rendimiento en la doble tarea de caminar es uno de los principales objetivos y resultados de la rehabilitación de individuos con trastornos neurológicos [13]. Esto no es sorprendente debido a la relevancia de la marcha de doble tarea para la deambulación diaria del individuo y, por lo tanto, su autonomía motora e integración en la sociedad [14]. Además, la atención dividida -la capacidad de responder a múltiples estímulos simultáneamente- suele verse más afectada que otros dominios, como la atención sostenida [15]. Por lo tanto, la capacidad de doble tarea es un ejemplo de control cognitivo en el que el córtex prefrontal desempeña el papel principal [16].

Con relación al estatus socioeconómico, los sistemas de salud de muchos países no cubren los gastos asociados al tratamiento interdisciplinario que requiere la demencia, haciendo del estatus económico del paciente o su familia un factor diferencial en el tratamiento de esta y otras condiciones [17]. Esto es aún más relevante si se considera la mayor prevalencia de demencia en personas de bajo nivel socioeconómico [18,19]. Por ejemplo, en España, gran parte de la atención a las personas dependientes es prestada por personas del entorno familiar que no están vinculadas a ningún servicio de atención profesional [20]. Por este motivo, es frecuente que los familiares de personas con demencia creen asociaciones locales en las que poner en marcha, mediante autofinanciación, diferentes intervenciones terapéuticas como alternativa a los sistemas sanitarios genéricamente saturados [1,21]. Estas asociaciones proporcionan tratamientos terapéuticos a pacientes con un amplio espectro de afectación, e incluso con diferentes diagnósticos de demencia. Esto supone un reto desde el punto de vista terapéutico, ya que a menudo el tratamiento fisioterapéutico es grupal, lo que dificulta la individualización

de los ejercicios en función de las características de cada paciente [22]. Además, este movimiento asociativo no puede satisfacer las necesidades de los pacientes que viven en zonas rurales muy despobladas o que simplemente no pueden desplazarse a la asociación para participar en el programa de ejercicios [23,24]. El desarrollo de la telemedicina, los dispositivos electrónicos y las aplicaciones móviles de salud podrían ser una opción interesante para aquellos pacientes que se encuentren en las situaciones mencionadas anteriormente. Sin embargo, existen varias limitaciones en cuanto al uso de aplicaciones móviles de salud, como que menos del 1% de ellas se basan en pruebas de investigación [25].

El objetivo de este estudio piloto es evaluar los efectos del entrenamiento en tareas duales, caracterizado por una combinación de ejercicios físicos, cognitivos y sensoriales realizados simultáneamente, sobre el rendimiento en tareas duales de la marcha en sujetos con demencia. El programa de entrenamiento será implementado individualmente en el domicilio del paciente por cuidadores o familiares a través de dispositivos electrónicos controlados por una aplicación móvil. Por tanto, un segundo objetivo del estudio es explorar la viabilidad y eficacia de este tipo de tecnología en el tratamiento de personas con demencia.

2. Materiales y métodos

Se trata de un estudio piloto de un ensayo clínico registrado (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05295966). Este estudio se llevó a cabo en plena conformidad con la Declaración de Helsinki 1964 (actualizada en Fortaleza, 2013) y aprobado por el Comité de Ética Local.

2.1. Participantes en el estudio

Treinta y cinco sujetos con diagnóstico médico de deterioro cognitivo fueron reclutados en 2022 en varias asociaciones locales de Alzheimer de la Comunidad de Madrid, España, y se evaluó su elegibilidad (Figura 1).

CONSORT 2010 Flow Diagram

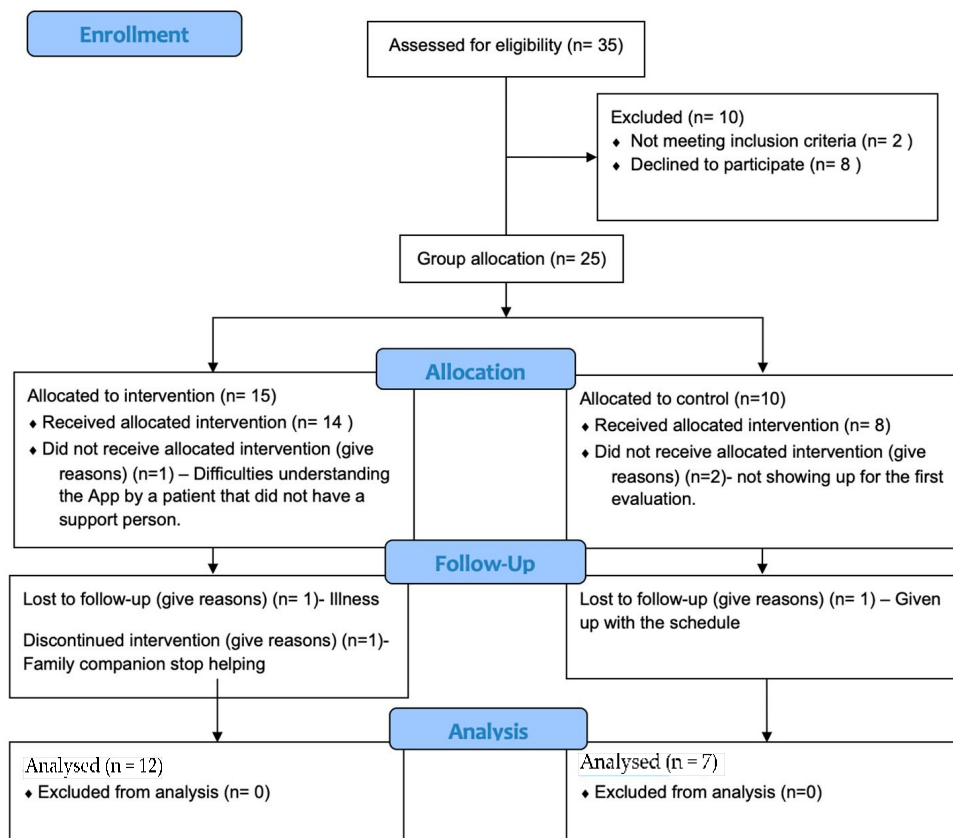


Figura 1. Diagrama de flujo del reclutamiento y la participación de los sujetos. Requisitos de inclusión: (i) tener un cuidador de apoyo dispuesto a acompañar a los participantes a las visitas de evaluación, así como durante las sesiones de entrenamiento; (ii) capacidad visual y auditiva adecuada para interactuar con los dispositivos electrónicos de entrenamiento; y (iii) capacidad para participar en todas las evaluaciones y programas de ejercicios programados. Los criterios de exclusión incluían: (i) accidente cerebrovascular clínicamente evidente con deterioro motor grave; (ii) infarto de miocardio o enfermedad arterial coronaria; (iii) hipertensión no controlada; y (iv) síntomas musculoesqueléticos que dificultaran el ejercicio.

Los participantes fueron asignados a un grupo experimental (GE) o a un grupo de control (GC) en función de la disposición de los familiares o cuidadores del participante a aplicar el programa de intervención en casa. Todos los participantes del grupo experimental y sus cuidadores asistieron a una reunión presencial en la que se les explicó el funcionamiento de la aplicación y de los dispositivos electrónicos. Esta sesión sirvió también para comprobar que

todos los pacientes tenían habilidades perceptivas (visuales, auditivas y propioceptivas) suficientes para interactuar correctamente con los dispositivos y que entendían las instrucciones de algunos de los ejercicios diseñados. En caso contrario, se les sugería que se unieran al grupo de control. Por ejemplo, los pacientes tenían que tocar los dispositivos en función del color de la luz y/o el sonido, y también detectar pasivamente la vibración del dispositivo. Un paciente fue excluido del estudio debido a dificultades para utilizar la aplicación móvil. En este caso, el paciente no contaba con una persona de apoyo (familiar o cuidador) para llevar a cabo la intervención. Los demás pacientes pudieron interactuar satisfactoriamente con los dispositivos eléctricos.

Un total de 19 sujetos, 12 en el GE y 7 en el GC, completaron las evaluaciones y las sesiones de entrenamiento, y fueron incluidos en el análisis estadístico. La Tabla 1 muestra las puntuaciones de cada participante en el Mini-Mental State Examination (MMSE), la Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (Lawton IADL) y la Barthel Scale/Index (BI). El MMSE es un cuestionario de 30 puntos que se utiliza ampliamente en entornos clínicos y de investigación para medir el deterioro cognitivo [26,27]. Cualquier puntuación igual o superior a 24 (sobre 30) indica una cognición normal. También puede ser necesario corregir la puntuación bruta en función del nivel educativo y la edad [28]. Incluso una puntuación máxima de 30 puntos nunca puede descartar la demencia, y no existen pruebas sólidas que respalden este examen como prueba única independiente para identificar a individuos de alto riesgo con probabilidades de desarrollar Alzheimer. [El IADL de Lawton es una escala de autoinforme que evalúa ocho tareas que proporcionan información sobre las habilidades funcionales necesarias para vivir de forma independiente en la comunidad con una puntuación resumen de 0 (baja función) a 8 (alta función) [29]. El BI es una escala ordinal utilizada para medir el rendimiento en las actividades de la vida diaria. El Índice de Barthel mide el grado de asistencia que requiere un individuo en 10 ítems de AVD de movilidad y autocuidado [30]. Una cifra más alta se asocia a una mayor probabilidad de poder vivir en casa con cierto grado de independencia tras el alta hospitalaria.

Tabla 1. Características individuales de los participantes Características individuales de los participantes.

Diagnóstico	Edad	Sexo	MMSE	AIVD	BI
Demencia vascular	66	M	30	4	100
Enfermedad de Parkinson	74	M	24	3	95
Enfermedad de Alzheimer	69	F	18	3	100
Enfermedad de Parkinson	74	M	28	4	95
Enfermedad de Alzheimer	77	M	30	5	100
Enfermedad de Alzheimer	74	M	25	8	100
Deterioro cognitivo leve	68	F	19	8	100
Enfermedad de Parkinson	69	M	22	7	90
Demencia por cuerpos de Lewy	72	M	23	5	90
Enfermedad de Alzheimer	79	M	16	2	85
Enfermedad de Alzheimer	77	M	20	3	100
Enfermedad de Alzheimer	76	M	21	2	85
Enfermedad de Alzheimer	79	M	26	8	100
Enfermedad de Alzheimer	65	M	9	0	55
Enfermedad de Parkinson	79	M	24	3	100
Deterioro cognitivo leve	79	M	17	5	100
Enfermedad de Alzheimer	65	F	13	4	100
Enfermedad de Parkinson	69	F	23	7	100
Enfermedad de Alzheimer	70	F	22	5	95

Tabla 2. Características de la muestra global y de los grupos Características de la muestra global y de los grupos.

	Edad	Sexo	MMSE	AIVD	BI
Muestra global (n = 19)	72 ± 4 (65-79)	14 varones 5 mujeres	21 ± 5.6 (9-30)	4 ± 2.25 (0-8)	93 ± 11 (55-100)
Grupo experimental (GE) (n = 12)	72 ± 4 (66-79)	10 varones 2 mujeres	23 ± 5.36 (16-30)	4 ± 2.26 (2-8)	96 ± 5.39 (85-100)
Grupo de control (GC) (n = 7)	72 ± 7 (65-79)	4 varones 2 mujeres	18 ± 6.66 (9-24)	4 ± 2.64 (0-8)	91 ± 7.30 (55-100)

2.2. Procedimiento

El GE participó en 24 sesiones (3/semana) de un programa de ejercicio físico cognitivo-multisensorial a domicilio. Antes (Pre) y después (Post) del programa, se evaluó el rendimiento en tareas motoras y motoras/cognitivas (doble tarea). El GC sólo realizó las evaluaciones. Todos los participantes mantuvieron sus programas de rehabilitación cognitiva y física en curso en su centro asociativo local.

2.3. Evaluaciones motoras y de doble tarea

Los pacientes realizaron las pruebas en el siguiente orden: (i) Marcha a la velocidad preferida;

(ii) Pruebas de marcha de doble tarea; (iii) Marcha a velocidad máxima; (iv) Prueba de levantarse y andar cronometrado (TUG);

(v) Fuerza de agarre de la mano.

2.3.1. Marcha a la velocidad preferida

Los pacientes recorrieron la longitud de una habitación a la velocidad que prefirieron, cubriendo una distancia de 8 m con trayectorias de ida y vuelta hasta completar un tiempo total de un minuto. La prueba comenzó con la indicación "cuando quieras puedes empezar a andar". Los parámetros temporales de la marcha se registraron mediante un sistema de detección óptica (Optogait, Microgait, Mahopac, NY, EE.UU.). Este sistema óptico y modular incluía barras emisoras y receptoras de LED infrarrojos desplegadas en paralelo a lo largo de 5 m de una pasarela de 9 m. Cada barra contenía 100 LED. Cuando los sujetos entraban en la zona limitada por las barras, sus pies bloqueaban la transmisión y la recepción, y los datos espaciotemporales de la marcha se transferían a un ordenador personal a una frecuencia de muestreo de 1000 HZ. El sistema OptoGait tiene una fuerte validez concurrente junto con una fiabilidad relativa y absoluta test-retest [31]. La principal medida de resultado fue la velocidad (m/s), calculada como la velocidad media a lo largo de la marcha de un minuto.

2.3.2. Tarea dual de la marcha

Llevamos a cabo dos condiciones de doble tarea, sustracción y una tarea de fluidez verbal. En los ensayos de doble tarea, los participantes caminaron durante 1 minuto mientras restaban series de 3 s de 100 en voz alta y nombraban animales en voz alta. Elegimos estas condiciones de doble tarea basándonos en estudios previos que demostraron que nombrar animales depende más de la fluidez verbal y la memoria semántica, mientras que la sustracción depende de la memoria de trabajo y la atención [32,33]. Las instrucciones para la prueba de doble tarea no daban prioridad ni a la marcha ni a la tarea cognitiva, con el fin de simular mejor una actividad de la vida diaria. La interferencia de la doble tarea se calculó como la reducción de la velocidad durante la doble tarea en comparación con la marcha a la velocidad preferida de la siguiente manera [34]:

Por lo tanto, las puntuaciones más altas de los valores de interferencia de la doble tarea indican un mayor impacto de la tarea cognitiva sobre el rendimiento de la marcha.

2.3.3. Marcha a velocidad máxima

Se llevó a cabo el mismo protocolo que en la prueba "Caminar a la velocidad preferida", pero en este caso la instrucción era caminar a la máxima velocidad posible.

2.3.4. Timed Up and Go (TUG)

La prueba Timed Up and Go (TUG) [35] es una herramienta útil para evaluar el funcionamiento relacionado con la marcha y los síntomas motores porque implica tareas locomotoras secuenciales que incorporan la marcha y el giro, ambos afectados por el deterioro cognitivo [36,37]. En el protocolo de evaluación, los pacientes estaban sentados en una silla y se les indicaba que se levantaran, caminaran a su propia velocidad cómoda y segura durante 3 m, giraran 180° en un punto designado, volvieran y se sentaran de nuevo en la silla. El resultado medido es el tiempo en segundos para completar toda la secuencia. Para ello utilizamos un sistema de sensores digitales desarrollado en nuestro laboratorio. El tiempo comenzaba una vez que la espalda del sujeto abandonaba la silla y terminaba cuando la espalda del sujeto tocaba la silla.

2.3.5. Medición de la fuerza de prensión

La medición de la fuerza máxima de prensión de la mano se realizó con un dinamómetro Vernier con 1 Kh de frecuencia de muestreo. Se pidió a los pacientes que apretaran el dinamómetro con la mayor fuerza posible, sin superar los 5 s. Se preguntó a los participantes (mediante una única pregunta) si se consideraban zurdos o diestros. Se realizaron dos mediciones para cada mano, alternando el lado, empezando por la mano dominante. Se utilizó un periodo de descanso de aproximadamente 60 s entre ensayos. La unidad de medida fue el Newtons (N). En todos los análisis se utilizó la fuerza máxima de cada mano. Cuanto mayor era el valor, mayor era la fuerza del individuo [38].

2.4. Intervención

La intervención consistió en 24 sesiones (3/semana) de un programa de ejercicio cognitivo- multisensorial-físico realizado en el propio domicilio del paciente. El programa de ejercicios fue diseñado por entrenadores personales y psicólogos cualificados, e implementado

con el sistema ROXPro© (A-Champs) (<https://a-champs.com>; consultado el 8 de enero de 2022). Este sistema consta de pequeños dispositivos que proporcionan estímulos visuales, auditivos y de vibración con los que interactúa el paciente. A través de su aplicación móvil, permite el desarrollo de numerosos ejercicios sensoriales-cognitivo- motores adaptados a las características de los pacientes. En este estudio, los cuidadores implementaron las sesiones previamente diseñadas por los terapeutas. Cada sesión tuvo una duración aproximada de 15 min. La dificultad de los ejercicios se fue incrementando a lo largo de las sesiones, siguiendo el feedback proporcionado por los cuidadores y la propia aplicación, que registraba el rendimiento alcanzado por el paciente en cada ejercicio. Aproximadamente el 90% de los ejercicios incluían demandas de doble tarea, mientras que el resto consistía en simples ejercicios de marcha y movimientos de alcance con la extremidad superior. La adherencia al entrenamiento se registró como el porcentaje de sesiones de entrenamiento realizadas por cada paciente.

3. Análisis estadístico

Ninguno de los datos incumplía el supuesto de normalidad necesario para realizar pruebas estadísticas paramétricas según la prueba de Shapiro-Wilk.

Para evaluar el efecto del programa de ejercicios en las variables registradas, realizamos varios análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con el grupo (GC, GE) y el tiempo (Pre, Post) como factores principales. Se calcularon pruebas t post hoc con correcciones de Bonferroni cuando fue necesario.

Los valores p indicados se basan en una comparación bilateral. Un valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS (IBM, Chicago, IL, EE.UU.).

4. Resultados

La Tabla 3 muestra los principales descriptivos de las variables analizadas. A excepción de la variable de interferencia de la doble tarea, el ANOVA no mostró efectos principales significativos ni interacciones para las demás variables.

Tabla 3. Medias y desviaciones estándar en la realización de las pruebas antes (Pre) y después (Post). Medias y desviaciones estándar en la realización de las pruebas antes (Pre) y después (Post).

Tarea	Grupo experimental		Grupo de control	
	Pre	Post	Pre	Post
Caminar a la velocidad preferida (m/s)	1.14 ± 0.14	1.07 ± 0.14	1.06 ± 0.25	1.05 ± 0.19
Marcha a velocidad máxima (m/s)	1.66 ± 0.33	1.60 ± 0.36	1.56 ± 0.39	1.62 ± 0.27
Interferencia de doble tarea (%) (Marcha y sustracción)	19.41 ± 10.20	15.71 ± 9.36 *	17.68 ± 8.16	19.53 ± 8.88
Interferencia de doble tarea (%) (Marcha y fluidez verbal)	18.44 ± 9.29	13.61 ± 7.17 *	18.54 ± 8.51	27.01 ± 11.60 * [#]
Tiempo de prueba (s)	9.27 ± 1.59	9.51 ± 1.93	10.21 ± 2.07	9.62 ± 2.08
Fuerza de agarre mano dominante (N)	197.17 ± 61.74	200.34 ± 54.92	231.3 ± 97.65	226.78 ± 92.46
Fuerza de agarre mano no dominante (N)	185.65 ± 55.85	193.67 ± 39.53	207.49 ± 127	208.53 ± 105.13

* Diferencias con pre ($p < 0,05$). # Diferencias con el grupo experimental ($p < 0,05$).

El ANOVA mostró interacciones significativas (grupo*tiempo) para la interferencia de la tarea dual durante la condición de sustracción ($F = 4,81$, $p = 0,042$; $\eta^2 = 0,22$; potencia observada (OP) = 0,55) sin efectos significativos de grupo y tiempo. El análisis post hoc indicó una reducción significativa ($p = 0,02$) para la interferencia de la tarea dual sólo en el GE después del programa de ejercicio (Figura 2a). No hubo diferencias significativas entre los grupos en las evaluaciones Pre y Post.

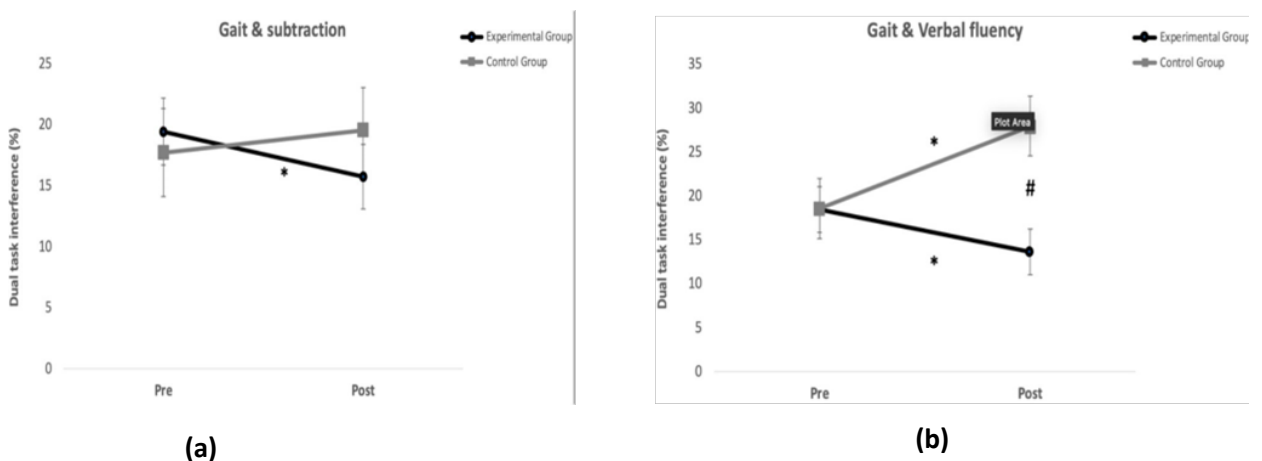


Figura 2. Resultados de las pruebas de doble tarea Resultados de las pruebas de doble tarea: (a) El grupo experimental redujo significativamente la interferencia de doble tarea para la prueba de Marcha y sustracción después del programa de entrenamiento; (b) El grupo experimental

redujo significativamente la interferencia de doble tarea para la prueba de Marcha y sustracción después del programa de entrenamiento, mientras que el grupo control la aumentó significativamente. Después del programa de entrenamiento, el grupo experimental fue significativamente mejor que el grupo de control en las pruebas de Marcha y Fluidez Verbal.

* Diferencias con pre ($p < 0,05$). # Diferencias con el grupo experimental ($p < 0,05$).

El ANOVA mostró interacciones significativas (grupo*tiempo) para la interferencia de la tarea dual durante la condición de fluidez verbal ($F = 16,50$, $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,49$; potencia observada (OP) = 0,96) sin efectos significativos de grupo y tiempo. El GE redujo significativamente ($p = 0,026$) la interferencia de la tarea dual después del ejercicio del programa, mientras que se produjo un aumento significativo ($p < 0,01$) en el GC. Hubo una diferencia significativa ($p < 0,01$) en la interferencia de la tarea dual entre los grupos en la evaluación posterior (Figura 2b).

5. Discusión

En el presente estudio, exploramos los efectos de un programa de ejercicio caracterizado por combinar demandas físicas, cognitivas y sensoriales sobre el rendimiento de la marcha en doble tarea en pacientes diagnosticados de demencia. Nuestros resultados sugieren que la implementación de este programa en el domicilio del paciente y por parte de familiares o cuidadores es factible e induce mejoras en el rendimiento de estas tareas.

Los sujetos del grupo experimental redujeron la interferencia en las pruebas de marcha de doble tarea en las dos modalidades de tareas cognitivas tras el programa de ejercicio; por el contrario, el grupo de control no mostró tales mejoras, sino un aumento de la interferencia en la tarea de fluidez verbal. La reducción de la interferencia en la prueba de marcha de doble tarea puede interpretarse como una mejora en el rendimiento de esta tarea, ya que los valores más altos de interferencia se correlacionan con un mayor riesgo de episodios de caídas [32,39].

La reducción en la interferencia de la doble tarea no puede ser el resultado de una mejora en el rendimiento de la marcha, ya que no hubo efectos en los parámetros de la marcha durante la velocidad preferida y máxima en el grupo experimental. El rendimiento en la escala

Up & Go no cambió en ninguno de los grupos, lo que sugiere una vez más que los cambios observados en la doble tarea no están relacionados con un mejor rendimiento en la marcha o el equilibrio. Tampoco hubo cambios significativos en la fuerza de agarre entre las dos pruebas. Incluimos esta prueba porque una función motora de la mano disminuida, similar a la función de la marcha, también es un posible factor de riesgo para el deterioro cognitivo debido a su asociación con la actividad cerebral cortical [40,41]. También es improbable que el corto periodo de intervención (24 sesiones) y la duración de cada sesión (aproximadamente 15 minutos) hayan tenido un efecto positivo en alguna función cognitiva o ejecutiva específica que pudiera explicar la mejora en el rendimiento de la doble tarea de caminar, ya que se necesita un entrenamiento a largo plazo y regular para mejorar eficazmente el rendimiento en las funciones ejecutivas (Baker et al., 2010) [42].

Aunque la interpretación del rendimiento de la marcha con doble tarea es compleja, podemos especular que la mejora en el rendimiento de la marcha con doble tarea podría haber sido el resultado de una mejora en la gestión de los recursos atencionales de estos pacientes. Priorizar el equilibrio o la marcha sobre otras tareas concurrentes es una respuesta común en adultos jóvenes sanos. Sin embargo, varios estudios señalan que esta estrategia segura es menos frecuente en personas mayores [43]. Además, los sujetos con algún grado de deterioro cognitivo como el que puede estar presente en la EP, el Alzheimer o la Parálisis Supranuclear Progresiva- no mostrarían una clara elección del control del equilibrio sobre cualquier otra tarea cognitiva concurrente. Una incorrecta priorización de tareas podría llevar a estos sujetos a comportamientos peligrosos durante condiciones de doble tarea que requieran el control de la postura o la marcha, aumentando el riesgo de caídas [34]. Por lo tanto, es posible que los participantes en el programa de ejercicios adquirieran nuevas estrategias para enfrentarse a situaciones de doble tarea diseñadas por los terapeutas e incorporadas al programa de ejercicios. Destaquemos que el programa de ejercicios estaba compuesto en su mayoría por ejercicios con características de doble tarea que obligaban al paciente a dividir su atención durante su ejecución y en los que, a través del sistema ROX, se podía dar feedback sobre qué tarea priorizar. Algunas de las tareas implicaban incluso tres tareas simultáneamente (por ejemplo, el paciente en posición de pie debe moverse para pisar un dispositivo situado en el suelo que emite un color rojo mientras sujeta otro dispositivo en la mano que vibra si cambia la posición del brazo). Por lo tanto, sugerimos que las mejoras en el rendimiento en la doble tarea fueron específicas del programa de ejercicios. Esto está en consonancia con un estudio anterior que mostró una reducción en la interferencia de la doble tarea después de un entrenamiento

específico de doble tarea en pacientes con demencia, sin efectos en dominios cognitivos distintos de los desempeños de doble tarea relacionados con la atención [44].

Con la excepción de un sujeto, todos los participantes completaron el programa de intervención mostrando una alta adherencia al mismo. Sin embargo, es importante destacar que a pesar de que las sesiones individuales se realizaban en el propio domicilio del paciente a través del dispositivo electrónico y su aplicación móvil, se contaba con el apoyo a distancia de los formadores, lo que probablemente contribuyó a la adherencia al programa [25].

Se trata de un estudio piloto y, por tanto, se caracteriza por varias limitaciones. En primer lugar, la heterogeneidad de los participantes, no sólo a nivel de deterioro cognitivo sino también de los diferentes diagnósticos, dificulta la extrapolación de nuestros resultados a un tipo específico de pacientes. Sin embargo, esta heterogeneidad es representativa de la diversidad de pacientes que constituyen las asociaciones de Alzheimer, por lo que cualquier tipo de intervención que se quiera llevar a cabo en o a través de ellas deberá centrarse en las características individuales. En segundo lugar, en algunos sujetos hubo ciertas inconsistencias entre el diagnóstico y el nivel de demencia y las puntuaciones reportadas en las escalas. Debemos aclarar que los investigadores no aplicaron estas escalas. Los diagnósticos de demencia fueron realizados por neurólogos, mientras que las escalas fueron aplicadas por diferentes neuropsicólogos pertenecientes a distintas asociaciones locales. Aunque el diagnóstico de demencia fue estrictamente médico, las inconsistencias en las puntuaciones de las escalas pueden reflejar diferentes criterios de aplicación por parte de estos profesionales. De hecho, y en comunicación verbal, esta cuestión fue señalada por uno de los neuropsicólogos. Además, se carece de biomarcadores en el diagnóstico médico de la demencia que hubieran sido de interés para establecer una correlación con las mejoras observadas en la doble tarea. Por tanto, este es otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de realizar estudios con pacientes de diferentes centros asociativos. En tercer lugar, la reducida muestra obtenida para este estudio piloto afecta claramente a su potencia estadística. Una posible causa para participar en el estudio podría ser la barrera digital, uno de los principales impedimentos para acceder a este tipo de intervenciones [25,45]. Sin embargo, no es probable que ésta fuera la causa principal, ya que el manejo de los dispositivos electrónicos y su aplicación móvil estaban simplificados y se disponía de asistencia remota diaria a demanda del paciente. En las entrevistas y charlas informales mantenidas con miembros de asociaciones de Alzheimer, la sobrecarga de los cuidadores fue el principal argumento para no querer participar en el estudio. Este es un

aspecto crítico a tener en cuenta a la hora de ofrecer programas de ejercicio a estos colectivos. Por último, la asignación de los sujetos se realizó en función de la disposición de los familiares o cuidadores de los participantes a implementar el programa de intervención en el domicilio. Esto introduce un claro sesgo a tener en cuenta en futuros estudios clínicos. Por lo tanto, una estrategia sería llevar a cabo un diseño de lista de espera sólo con pacientes cuyos familiares o cuidadores estén dispuestos a participar.

6. Conclusiones

En resumen, nuestro estudio piloto muestra que la implementación de un programa de ejercicio en casa llevado a cabo con tecnología móvil en personas con demencia es factible y afecta positivamente al rendimiento en tareas duales. Estos hallazgos son relevantes ya que nos permitirían responder a los desafíos de implementar intervenciones individuales en un contexto real.

Contribución de los autores: Conceptualización, M.F.-d.-O., A.J.-G. y Á.F.-R.; metodología, M.F.-d.-O. y A.J.-G.; análisis formal, E.V.-C. y M.F.-d.-O. investigación, E.V.-C., M.M.-D., P.O.-Á., M.F.-d.-O. y A.J.-G.; recursos, M.M.-D., P.O.-Á. y Á.F.-R.; redacción-redacción del borrador original, E.V.-C. redacción-revisión y edición, M.F.-d.-O. y A.J.-G.; supervisión, M.F.-d.-O.; administración del proyecto, M.M.-D.; obtención de fondos, E.V.-C., M.F.-d.-O. y A.J.-G.. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiación: E.V.C fue financiado por el "Programa Doctorado Industrial Comunidad de Madrid" con el número de referencia IND2020/BMD-17466. M.F.O. ha sido parcialmente financiado por A-champs interactive training solutions S.L.

Declaración del Comité de Revisión Institucional: El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética del IDIVAL (Instituto de Investigación Sanitaria) (código de protocolo 2021.404 y fecha de aprobación 21 de enero de 2021).

Declaración de consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos participantes en el estudio.

Declaración de disponibilidad de datos: Datos disponibles previa solicitud al autor correspondiente.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. M.F.O. fue parcialmente financiado por A-champs interactive training solutions S.L. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio; en la recogida, análisis o interpretación de los datos; en la redacción del manuscrito; o en la decisión de publicar los resultados.

Referencias

1. Brodaty, H.; Donkin, M. Cuidadores familiares de personas con demencia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2009, 11, 217-228. [CrossRef] [PubMed]
2. Forbes, D.; Forbes, S.C.; Blake, C.M.; Thiessen, E.J.; Forbes, S. Programas de ejercicio para personas con demencia (Revisión Cochrane traducida). *Base de datos Cochrane Syst. Rev.* 2015, 4, CD006489. [CrossRef] [PubMed]
3. Jia, R.-X.; Liang, J.-H.; Xu, Y.; Wang, Y.-Q. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: Un metaanálisis. *BMC Geriatr.* 2019, 19, 181. [CrossRef] [PubMed]
4. Yu, J.-T.; Xu, W.; Tan, C.-C.; Andrieu, S.; Suckling, J.; Evangelou, E.; Pan, A.; Zhang, C.; Jia, J.; Feng, L.; et al. Prevención de la enfermedad de Alzheimer basada en la evidencia: Systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2020, 91, 1201-1209. [CrossRef]
5. Karssemeijer, E.G.A.; Aaronson, J.A.; Bossers, W.J.; Smits, T.; Olde Rikkert, M.G.M.; Kessels, R.P.C. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: Un meta- análisis . *Ageing Res. Rev.* 2017, 40, 75-83. [CrossRef]
6. Yang, H.; Luo, Y.; Hu, Q.; Tian, X.; Wen, H. Beneficios de la estimulación sensorial y multisensorial en la enfermedad de Alzheimer. *J. Alzheimer's Dis.* 2021, 82, 463-484. [CrossRef]
7. Dietrich, M.O.; Andrews, Z.B.; Horvath, T.L. Exercise-Induced Synaptogenesis in the Hippocampus Is Dependent on UCP2- Regulated Mitochondrial Adaptation. *J. Neurosci.* 2008, 28, 10766-10771. [CrossRef]
8. Colcombe, S.J.; Erickson, K.I.; Scalf, P.E.; Kim, J.S.; Prakash, R.; McAuley, E.; Elavsky, S.; Marquez, D.X.; Hu, L.; Kramer, A.F. Aerobic Exercise Training Increases Brain Volume in Aging Humans. *J. Gerontol. Ser. A* 2006, 61, 1166-1170. [CrossRef]
9. Nokia, M.S.; Lensu, S.; Ahtainen, J.; Johansson, P.P.; Koch, L.G.; Britton, S.L.; Kainulainen, H. Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. *J. Physiol.* 2016, 594, 1855-1873. [CrossRef]

10. Martorell, A.J.; Paulson, A.L.; Suk, H.-J.; Abdurrob, F.; Drummond, G.T.; Guan, W.; Young, J.Z.; Kim, D.N.-W.; Kritskiy, O.; Barker, S.J.; et al. La estimulación gamma multisensorial mejora la patología asociada al Alzheimer y mejora la cognición. *Cell* 2019, 177, 256-271.e22. [CrossRef]
11. King, J.B.; Jones, K.; Goldberg, E.; Rollins, M.; MacNamee, K.; Moffit, C.; Naidu, S.R.; Ferguson, M.A.; Garcia-Leavitt, E.; Amaro, J.; et al. Aumento de la conectividad funcional tras escuchar música favorecida en adultos con demencia de Alzheimer. *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2019, 6, 56-62. [CrossRef] [PubMed]
12. Morris, M.E.; Martin, C.L.; Schenkman, M.L. Striding Out With Parkinson Disease: Evidence-Based Physical Therapy for Gait Disorders (Terapia física basada en la evidencia para los trastornos de la marcha). *Phys. Ther. Rehabil. J.* 2010, 90, 2. [CrossRef] [PubMed].
13. Eplumner, P.; Eskes, G.A. Measuring treatment effects on dual-task performance: Un marco para la investigación y la práctica clínica. *Frente. Hum. Neurosci.* 2015, 9, 225. [CrossRef]
14. Roos, M.A.; Rudolph, K.S.; Reisman, D.S. The Structure of Walking Activity in People After Stroke Compared With Older Adults Without Disability: A Cross-Sectional Study. *Phys. Ther. Rehabil. J.* 2012, 92, 1141-1147. [CrossRef] [PubMed]
15. Fritz, N.E.; Cheek, F.M.; Nichols-Larsen, D.S. Entrenamiento motor-cognitivo de doble tarea en personas con trastornos neurológicos. *J. Neurol. Phys. Ther.* 2015, 39, 142-153. [CrossRef]
16. Friedman, N.P.; Robbins, T.W. El papel del córtex prefrontal en el control cognitivo y la función ejecutiva. *Neuropsicofarmacología* 2021, 47, 72-89. [CrossRef] [PubMed]
17. McMaughan, D.J.; Oloruntoba, O.; Smith, M.L. Socioeconomic Status and Access to Healthcare: Interrelated Drivers for Healthy Aging. *Front. Salud Pública* 2020, 8, 231. [CrossRef]
18. Kivimäki, M.; Batty, G.D.; Pentti, J.; Shipley, M.J.; Sipilä, P.; Nyberg, S.T.; Suominen, S.B.; Oksanen, T.; Stenholm, S.; Virtanen, M.; et al. Association between socioeconomic status and the development of mental and physical health conditions in adulthood: A multi-cohort study. *Lancet Public Health* 2020, 5, e140-e149. [CrossRef]
19. Appel, A.M.; Brønnum-Hansen, H.; Garde, A.H.; Hansen, M.; Ishtiak-Ahmed, K.; Islamoska, S.; Mortensen, E.L.; Osler, M.; Nabe-Nielsen, K. Socioeconomic Position and Late-Onset Dementia: A Nationwide Register-Based Study. *J. Aging Health* 2021, 34, 184-195. [CrossRef]
20. Ministerio de Inclusión, Seguridad Social y Migraciones; Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). Convenio Especial de Cuidadores no Profesionales de Personas en Situación de Dependencia. 2014. Disponible en línea: <https://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Trabajadores/Afiliacion/10547/10555/51635> (consultado el 3 de febrero de 2023).

21. Censo de Personas con Alzheimer y Otras Demencias en España. Disponible en línea: <https://www.ceafa.es/alzheimer-blog/noticias/censo-las-personas-con-alzheimer-otras-demencias-espana> (consultado el 3 de febrero de 2023).
22. Hill, K.D.; Hunter, S.W.; Batchelor, F.A.; Cavalheri, V.; Burton, E. Individualized home-based exercise programs for older people to reduce falls and improve physical performance : Una revisión sistemática y metaanálisis. *Maturitas* 2015, 82, 72-84. [CrossRef]
23. Kaufman, B.G.; Thomas, S.R.; Randolph, R.K.; Perry, J.R.; Thompson, K.W.; Holmes, G.M.; Pink, G.H. La creciente tasa de cierres de hospitales rurales. *J. Rural Health* 2015, 32, 35-43. [CrossRef]
24. Glauber, R. Rural depopulation and the rural-urban gap in cognitive functioning among older adults. *J. Rural Health* 2022, 38, 696-704. [CrossRef]
25. Ramey, L.; Osborne, C.; Kasitinon, D.; Juengst, S. Aplicaciones y tecnología sanitaria móvil en rehabilitación. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2019, 30, 485-497. [CrossRef]
26. Arévalo-Rodríguez, I.; Smailagic, N.; Roqué-Figuls, M.; Ciapponi, A.; Sánchez-Pérez, E.; Giannakou, A.; Pedraza, O.L.; Cosp, X.B.; Cullum, S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2021, 2021, CD010783. [CrossRef]
27. Pangman, V.C.; Sloan, J.; Guse, L. An examination of psychometric properties of the Mini-Mental State Examination and the Standardized Mini-Mental State Examination: Implicaciones para la práctica clínica. *Appl. Nurs. Res.* 2000, 13, 209-213. [CrossRef]
28. Crum, R.M. Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA* 1993, 269, 2386. [CrossRef] [PubMed]
29. Lawton, M.P.; Brody, E.M. Evaluación de personas mayores: Actividades autónomas e instrumentales de la vida diaria. *Gerontólogo* 1969, 9, 179-186. [CrossRef] [PubMed]
30. Mahoney, F.I.; Barthel, D.W. Evaluación funcional: El índice de Barthel. *Md. State Med. J.* 1965, 14, 61-65.
31. Lee, M.M.; Song, C.H.; Lee, K.J.; Jung, S.W.; Shin, D.C.; Shin, S.H. Validez concurrente y fiabilidad test-retest del sistema de célula fotoeléctrica OPTOGait para la evaluación de parámetros espacio-temporales de la marcha de adultos jóvenes. *J. Phys. Ther. Sci.* 2014, 26, 81-85. [CrossRef]
32. Montero-Odasso, M.; Muir, S.W.; Speechley, M. Dual-Task Complexity Affects Gait in People With Mild Cognitive Impairment: The Interplay Between Gait Variability, Dual Tasking, and Risk of Falls. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012, 93, 293-299. [CrossRef]
33. Muhaidat, J.; Kerr, A.; Evans, J.J.; Pilling, M.; Skelton, D.A. Validity of Simple Gait-Related Dual-Task Tests in Predicting Falls in Community-Dwelling Older Adults. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2013, 95, 58-64. [CrossRef]

34. Yogev-Seligmann, G.; Hausdorff, J.M.; Giladi, N. ¿Priorizamos siempre el equilibrio al caminar? Hacia un modelo integrado de priorización de tareas. *Mov. Disord.* 2012, 27, 765-770. [CrossRef]
35. Podsiadlo, D.; Richardson, S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1991, 39, 142-148. [CrossRef] [PubMed]
36. Luque-Casado, A.; Novo-Ponte, S.; Sánchez-Molina, J.A.; Sevilla-Sánchez, M.; Santos-García, D.; Fernández-Del-Olmo, M. Test- Retest Reliability of the Timed Up and Go Test in Subjects with Parkinson's Disease: Implicaciones para las evaluaciones longitudinales. *J. Park. Dis.* 2021, 11, 2047-2055. [CrossRef] [PubMed]
37. Morris, S.; Morris, M.; Iansek, R. Reliability of Measurements Obtained With the Timed "Up & Go" Test in People With Parkinson Disease (Fiabilidad de las mediciones obtenidas con la prueba cronometrada "Levántate y anda" en personas con enfermedad de Parkinson). *Phys. Ther.* 2001, 81, 810-818. [CrossRef]
38. Villafañe, J.H.; Valdes, K.; Buraschi, R.; Martinelli, M.; Bissolotti, L.; Negrini, S. Reliability of the Handgrip Strength Test in Elderly Subjects With Parkinson Disease. *Hand* 2016, 11, 54-58. [CrossRef] [PubMed]
39. Montero-Odasso, M.; Speechley, M. Falls in Cognitively Impaired Older Adults: Implications for Risk Assessment And Prevention. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018, 66, 367-375. [CrossRef]
40. Cottone, C.; Porcaro, C.; Cancelli, A.; Olejarczyk, E.; Salustri, C.; Tecchio, F. Neuronal electrical ongoing activity as a signature of cortical areas. *Anat. Embryol.* 2016, 222, 2115-2126. [CrossRef]
41. Dettmers, C.; Fink, G.R.; Lemon, R.N.; Stephan, K.M.; Passingham, R.E.; Silbersweig, D.; Holmes, A.; Ridding, M.C.; Brooks, D.; Frackowiak, R. Relación entre la actividad cerebral y la fuerza en las áreas motoras del cerebro humano. *J. Neurophysiol.* 1995, 74, 802-815. [CrossRef]
42. Baker, L.D.; Frank, L.L.; Foster-Schubert, K.; Green, P.S.; Wilkinson, C.; McTiernan, A.; Plymate, S.R.; Fishel, M.A.; Watson, G.S.; Cholerton, B.A.; et al. Efectos del ejercicio aeróbico en el deterioro cognitivo leve. *Arch. Neurol.* 2010, 67, 71-79. [CrossRef]
43. Bloem, B.R.; Grimbergen, Y.A.; van Dijk, J.G.; Munneke, M. La estrategia del "segundo posturo": Una revisión de las prioridades erróneas en la enfermedad de Parkinson. *J. Neurol. Sci.* 2006, 248, 196-204. [CrossRef] [PubMed]
44. Schwenk, M.; Zieschang, T.; Oster, P.; Hauer, K. El rendimiento en la doble tarea puede mejorarse en pacientes con demencia: Un ensayo controlado aleatorizado. *Neurology* 2010, 74, 1961-1968. [CrossRef] [PubMed]
45. Bucci, S.; Schwannauer, M.; Berry, N. La revolución digital y su impacto en la atención a la salud mental. *Psychol. Psychother. Theory, Res. Pract.* 2019, 92, 277-297. [CrossRef] [PubMed]

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son responsabilidad exclusiva de los autores y colaboradores

individuales y no de MDPI y/o el/los editor/es. MDPI y/o el/los editor/es declinan toda responsabilidad por daños personales o materiales derivados de ideas, métodos, instrucciones o productos a los que se haga referencia en el contenido.

Capítulo 2: Efectos del entrenamiento de señales reactivas en el hogar sobre el rendimiento motor en personas con enfermedad de Parkinson implementado con un sistema de salud móvil.

Artículo

Efectos del entrenamiento de señales reactivas en el hogar sobre el rendimiento motor en personas con enfermedad de Parkinson implementado con un sistema de salud móvil.

Autores: Villamil-Cabello, E. 1 ; Fernández -del-Olmo, M. 1

Afiliaciones institucionales:

1 Centro de Estudios del Deporte, Universidad Rey Juan Carlos, 28943 Madrid, España;

2 GO fitLAB , Ingesport , 28003 Madrid, España

* **Correspondencia:** miguel.delolmo@urjc.es

Estado del manuscrito: Enviado

ABSTRACT

Background: Several studies have showed that in people with Parkinson's disease (PwP) reactive movements (i.e in response to a light that act as an imperative cue) are faster than self-initiated movements. Objective: To investigate the effect of a reactive cueing training program on motor performance (gait, balance and upper limb movement)s in PwP, implemented by an electronic and digital device in their own home environment. Method: 40 subjects with Parkinson's disease were randomly assigned to an experimental group (EG) and control group (CG). The EG participated in 25 sessions (5 /week) of a homebase cueing training program. Before (Pre) and after (Post) the program, performance on gait, balance, stepping and upper limb movements were evaluated. The CG only perform the evaluations. The intervention program was design and implemented with the ROXPro© system (A-Champs). This system consists of devices that provide visual, auditory and vibration stimuli with which the user interacts. Through its mobile application, it allows the development of numerous sensory-cognitive-motor exercises adapted to the characteristics of the person. In this study, the own patient implemented the sessions previously design by the therapists. Each session last approximatively 30 minutes and the exercises were increased in difficulty across sessions following the feedback provided by the patients. Results: The statistical analysis (ANOVA Group*Test) showed a significant improvement in the EG for speed and amplitude at preferred and maximal speed gaits. No improvements were found in balance, stepping and upper limb movement tasks. Conclusion: A program of reactive cue exercises performed with mobile technology at home leads to motor improvements in walking ability but not in the performance of the upper limbs in PwP. Mobile technology can be a viable and effective tool in the treatment of PwP in its initial stages of the disease.

Keywords: Parkinson's disease, reactive movements, mobile health technology, homebase training

RESUMEN

Introducción: Varios estudios han demostrado que en personas con enfermedad de Parkinson (PcP), los movimientos reactivos (es decir, en respuesta a una luz que actúa como una señal imperativa) son más rápidos que los movimientos autoiniciados. Objetivo: Investigar el efecto de un programa de entrenamiento de señales reactivas sobre el rendimiento motor (marcha, equilibrio y movimientos de las extremidades superiores) en PcP, implementado mediante un dispositivo electrónico y digital en su propio entorno doméstico. Métodos: 40 sujetos con

enfermedad de Parkinson fueron asignados aleatoriamente a un grupo experimental (GE) y un grupo de control (CG). El GE participó en 25 sesiones (5 por semana) de un programa de entrenamiento de indicaciones en casa. Antes (Pre) y después (Post) del programa, se evaluó el desempeño en la marcha, el equilibrio, los pasos y los movimientos de las extremidades superiores. El CG sólo realiza las evaluaciones. El programa de intervención fue diseñado e implementado con el sistema ROXPro © (A-Champs). Este sistema consta de dispositivos que proporcionan estímulos visuales, auditivos y vibratorios con los que interactúa el usuario. A través de su aplicación móvil permite el desarrollo de numerosos ejercicios sensorio-cognitivo-motores adaptados a las características de la persona. En este estudio, el propio paciente implementó las sesiones previamente diseñadas por los terapeutas. Cada sesión duró aproximadamente 30 minutos y la dificultad de los ejercicios aumentó en las distintas sesiones siguiendo los comentarios proporcionados por los pacientes. Resultados: El análisis estadístico (Grupo ANOVA*Test) mostró una mejora significativa en el EG para la velocidad y amplitud en la marcha preferida y de velocidad máxima. No se encontraron mejoras en las tareas de equilibrio, pasos y movimiento de las extremidades superiores. Conclusión: Un programa de ejercicios de señales reactivas realizados con tecnología móvil en casa conduce a mejoras motoras en la capacidad para caminar, pero no en el rendimiento de las extremidades superiores en PcP. La tecnología móvil puede ser una herramienta viable y eficaz en el tratamiento de las PcP en sus etapas iniciales de la enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, movimientos reactivos, tecnología sanitaria móvil, entrenamiento en casa.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por un conjunto complejo de síntomas motores y no motores que afecta gravemente la calidad de vida de los afectados (Poewe et al., 2017). Los síntomas motores cardinales de la EP incluyen temblor en reposo, rigidez, bradicinesia e inestabilidad postural (Aarsland et al., 2017; Chaudhuri et al., 2006; Postuma et al., 2015). La intervención basada en levodopa sigue siendo la corriente principal de tratamiento sintomático para la EP (Curtze et al., 2015; Fox et al., 2018; Mak & Wong-Yu, 2019). Sin embargo, y debido a los síntomas de

resistencia a la dopamina, como trastornos de la marcha e inestabilidad postural (Mak & Wong-Yu, 2019), ha habido un interés creciente en explorar enfoques alternativos para complementar las terapias farmacológicas tradicionales. En este contexto, las intervenciones no farmacológicas, en particular el ejercicio y el entrenamiento de señales, se han mostrado prometedoras para mejorar el tratamiento de la EP.

El concepto de entrenamiento de señales (CT) se refiere a un enfoque terapéutico empleado en la rehabilitación de personas con trastornos neurológicos (especialmente EP), que incluye actividades que utilizan estímulos o señales sensoriales externas para mejorar el control motor y aliviar los déficits motores asociados con la enfermedad (Frazzitta et al., 2015; Frazzitta et al., 2019); La mayoría de los estudios que evalúan el efecto de la TC, como el entrenamiento rítmico auditivo y visual, han informado mejoras en el equilibrio y la capacidad de marcha (Ernst et al., 2023; Nieuwboer et al., 2007; Spildooren et al., 2017). Sin embargo, hay pocos estudios que hayan explorado la efectividad del CT en la funcionalidad motora de la extremidad superior (es decir, acciones de alcance) y, por lo tanto, aún se desconoce si el CT podría aliviar los déficits motores de la extremidad superior asociados con la bradicinesia y la rigidez en personas con Parkinson. enfermedad (PcP). Además, varios estudios han demostrado que tanto en personas sanas como en PcP los movimientos reactivos (es decir, en respuesta a una luz que actúa como una señal imperativa) son más rápidos que los movimientos autoiniciados (iniciados sin señales imperativas) (Ballanger et al., 2006; Welchman et al., 2010; Wakatsuki y Yamada 2020).

Por lo tanto, el objetivo principal del presente estudio es explorar los efectos sobre los movimientos de las extremidades superiores, la marcha y el equilibrio de un nuevo CT basada en movimientos reactivos visuales. Este CT se implementará en casa y se realizará sin asistencia física por el propio afectado mediante un dispositivo digital controlado por una aplicación móvil. Por tanto, un segundo objetivo del estudio es explorar la viabilidad y eficacia de este tipo de tecnología en el tratamiento de las PcP.

MÉTODOS

Muestra

Este estudio ha sido registrado como ensayo clínico (Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT05829915). Este estudio fue realizado en pleno cumplimiento de la Declaración de Helsinki de 1964 (actualizada en Fortaleza, 2013) y aprobado por el Comité de Ética Local (ANEXO 4).

Se reclutaron cuarenta sujetos con un diagnóstico médico de enfermedad de Parkinson de varias asociaciones locales de Parkinson en España y se evaluó su elegibilidad (Figura 1). Los pacientes con EP fueron excluidos si tenían antecedentes de afecciones neurológicas distintas de la EP, alteraciones ortopédicas o visuales que afectaran la capacidad para caminar.



CONSORT 2010 Flow Diagram

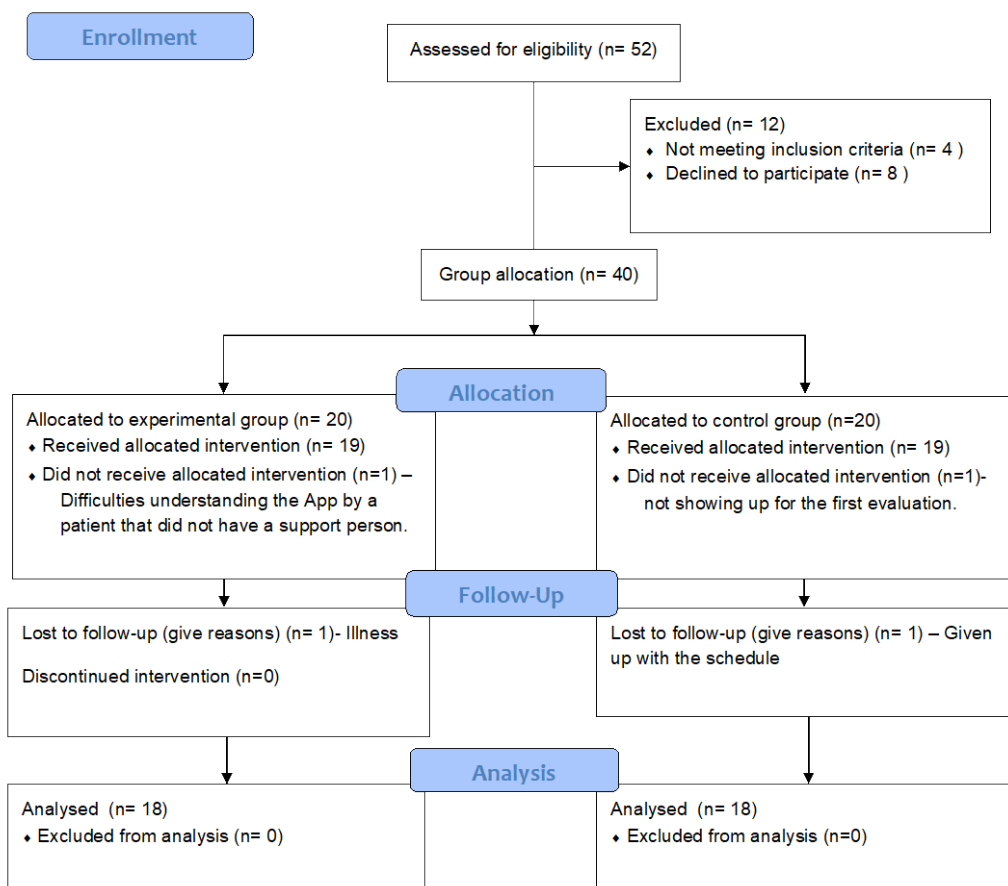


Figura 1. Diagrama de flujo del reclutamiento y participación del sujeto.

Un requisito fundamental para la inclusión en el estudio fue la capacidad de caminar sin ayudas ni asistencia para caminar. Un criterio de exclusión fue la imposibilidad de operar la aplicación móvil y los dispositivos electrónicos con los que realizar la intervención. Todas las pruebas se realizaron mientras los participantes tomaban medicación, fueron corroboradas por un neurólogo y se realizaron constantemente a la misma hora del día para cada paciente. El nivel de discapacidad funcional se determinó utilizando el Trastorno del Movimiento Unificado de la Enfermedad de Parkinson parte III (MDS-UPDRS-III) y el Hoehn y Yahr (H&Y). La evaluación cognitiva fue realizada por la Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA). Todas las PcP dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio. La Tabla 1 resumió las características de PcP.

Tabla 1. Características clínicas de los sujetos PcP.

	GC	GE
Edad	58,16 (10,14)	60,86 (12,22)
Peso	75,61 (11,32)	74,13 (11,96)
Altura	168,22 (7,78)	165,86 (8,04)
MOCA	24,16 (3,41)	24,06 (4,54)
MDS-UPDRS-III	20,52 (13,82)	23,93 (13,05)
H y Y	1,61 (0,60)	1,56 (0,59)

Todos los participantes asistieron a una reunión presencial donde se les explicó el funcionamiento de la aplicación y los dispositivos electrónicos. Esta sesión también sirvió para comprobar que todos los pacientes tenían suficientes habilidades perceptivas (visuales, auditivas y propioceptivas) para interactuar correctamente con los dispositivos y que entendían las instrucciones de algunos de los ejercicios diseñados. Tres participantes fueron excluidos del estudio por dificultades en el uso de la aplicación móvil. En esos casos, los participantes no contaron con una persona de apoyo (familiar o cuidador) para realizar la intervención.

Procedimiento

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo experimental (GE) o a un grupo de control (GC). El GE participó en un programa de ejercicio reactivo (intervención). Antes (Pre) y después (Post) del programa, se evaluó una batería de tareas motoras. El CG sólo realizó las evaluaciones. Todos los participantes mantuvieron sus actividades físicas habituales

en su centro asociativo local. Estas actividades incluyeron dos sesiones semanales de fisioterapia y una sesión de logoterapia.

Intervención

La intervención consistió en 25 sesiones (5/semana) de un programa de ejercicio reactivo realizado en el propio domicilio del paciente. El programa de ejercicios fue diseñado por entrenadores personales calificados e implementado con el sistema ROXPro © (A-Champs) (<https://a-champs.com>). Este sistema consta de pequeños dispositivos que proporcionan estímulos visuales, auditivos y vibratorios con los que la persona interactúa. A través de su aplicación móvil permite el desarrollo de numerosos ejercicios sensorio-cognitivo-motores adaptados a las características de los pacientes. El programa de entrenamiento incluía una variedad de ejercicios consistentes en movimientos de alcance con el miembro superior, pasos, desplazamientos y ejercicios de equilibrio realizados siempre en respuesta a estímulos visuales emitidos por los dispositivos eléctricos y con los que el participante debía interactuar. Cada sesión tuvo una duración aproximada de 15-25 min. La dificultad de los ejercicios fue aumentando a lo largo de las sesiones, siguiendo la retroalimentación proporcionada por la propia aplicación, que registraba el rendimiento logrado por el paciente en cada ejercicio (es decir, el tiempo de reacción). La adherencia al entrenamiento se informó como el porcentaje de sesiones de entrenamiento realizadas por cada paciente y mediante la retroalimentación global final y la prueba de satisfacción.

Tareas

Los pacientes realizaron las siguientes pruebas en orden aleatorio: prueba Timed Up and Go; Marchar a la velocidad preferida; Marcha a máxima velocidad; Elección del tiempo de reacción de paso; El brazo elegido alcanza el tiempo de reacción; Tiempo de reacción de un solo brazo; Postura con una sola pierna.

Timed up and Go (TUG)

La prueba Timed Up and Go (TUG) (Podsiadlo y Richardson 1991) es una herramienta útil para evaluar el funcionamiento y los síntomas motores relacionados con la marcha porque implica tareas locomotoras secuenciales que incorporan caminar y girar, ambos afectados por

el deterioro cognitivo (Lee et al. otros, 2018). En el protocolo de evaluación, los pacientes fueron sentados en una silla y se les indicó que se pusieran de pie, caminaran a su propia velocidad cómoda y segura durante 3 m, giraran 180° y se sentaran en un lugar designado, regresaran y se sentaran en la silla. de nuevo. El resultado medido es el tiempo en segundos para completar toda la secuencia. Para ello utilizamos un sistema de sensores digitales desarrollado en nuestro laboratorio. El tiempo comenzó una vez que la espalda del sujeto abandonó la silla y terminó cuando la espalda del sujeto tocó la silla.

Marcha a la velocidad preferida

Los pacientes caminaron a lo largo de una habitación a su velocidad preferida, recorriendo una distancia de 8 m con trayectorias de ida y vuelta hasta completar un tiempo total de un minuto. La prueba comenzó con la indicación “cuando quieras puedes empezar a caminar”. Los parámetros temporales de la marcha se registraron utilizando un sistema de detección óptica (Optogait , Microgait , Mahopac, NY, EE. UU.). Este sistema óptico y modular incluía barras transmisoras y receptoras de LED infrarrojos dispuestas en paralelo a lo largo de 5 m de una pasarela de 9 m. Cada barra contenía 100 LED. Cuando los sujetos ingresaron al área limitada por las barras, sus pies bloquearon la transmisión y recepción, y los datos espaciotemporales de la marcha se transfirieron a una computadora personal a una frecuencia de muestreo de 1000 HZ. El sistema OptoGait tiene una sólida validez concurrente junto con confiabilidad prueba-reprueba relativa y absoluta (Lee et al., 2014). La principal medida de resultado fue la velocidad (m/s), amplitud (m) y cadencia (setps /min) calculadas como la velocidad promedio a lo largo de la caminata de un minuto.

Marcha a máxima velocidad

Se realizó el mismo protocolo que en la prueba “Caminar a velocidad preferida”, pero en este caso la instrucción fue caminar lo máximo posible.

Tiempo de reacción tren inferior (CSRT)

CSRT fue adaptado de Lord y Fitzpatrick 2001. En el protocolo original, los sujetos se paraban sobre una plataforma negra antideslizante (0,8 mx 0,8 m) que contenía cuatro paneles rectangulares (32 cm x 13 cm), uno delante de cada pie y otro al lado de cada pie. En nuestro estudio reemplazamos los cuatro paneles rectangulares por cuatro dispositivos electrónicos (A-Champs). Los sujetos se pararon con los pies separados 10 cm y alineados con los dos dispositivos laterales. Se indicó a los sujetos que tocaran con el pie el dispositivo iluminado lo más rápido posible, usando el pie izquierdo solo para los dos dispositivos izquierdos (delantero y lateral) y el pie derecho solo para los dos dispositivos derechos. Los dispositivos estaban conectados a una aplicación móvil y contenían sensores para registrar el tiempo de respuesta desde el momento de la iluminación hasta el momento del contacto del pie. Los sujetos realizaron un par de pruebas con 10 estímulos cada una. A continuación, y tras un breve periodo de descanso, se procedió a la realización del test, consistente en un único intento de 20 estímulos presentados de forma semialeatoria para obtener 5 respuestas por dispositivo. La CSRT se midió como el período de tiempo entre la iluminación de un panel y el contacto del pie con él, y en el análisis se utilizó el tiempo promedio de las 20 pruebas.

tiempo de reacción con la mano (CHRT).

Esta prueba consistió en una adaptación del CSRT donde el sujeto sentado en una silla debía tocar los dispositivos luminosos colocados sobre una mesa frente al sujeto y distribuidos de la misma forma que en el CSRT. El sujeto tuvo que colocar sus dos manos entre y en línea con los dispositivos laterales. Al igual que el CSRT, los sujetos tenían que tocar sólo los dispositivos del lado izquierdo (frontal y lateral) con la mano izquierda y la mano derecha sólo para los dos dispositivos derechos. Después de dos bloques de práctica, se registró un único bloque de 20 ensayos distribuidos equitativamente entre los 4 dispositivos. La CSRT se midió como el período de tiempo entre la iluminación de un panel y el contacto de la mano con él, y en el análisis se utilizó el tiempo promedio de las 20 pruebas.

Tiempo de reacción de un solo brazo.

El sujeto debía estar sentado cómodamente y con su mano más afectada presionando la tecla espacio de un teclado. Una pantalla de computadora estaba ubicada a 20 cm frente al teclado. Luego de un estímulo de preparación visual consistente en una cruz ubicada en el centro de la pantalla con una duración de 2 segundos, se presentó un estímulo imperativo blanco consistente en un cuadrado de 3 x 3 en un intervalo aleatorio de entre 2 y 4 segundos después de la desaparición del estímulo preparatorio. Las instrucciones del sujeto fueron tocar el estímulo blanco con el dedo índice lo más rápido posible y volver a la posición inicial. Se realizaron un total de 5 bloques de 10 ensayos. El tiempo entre las pruebas varió aleatoriamente entre 3 y 6 segundos, y el tiempo entre bloques se fijó en 3 minutos. Se midió el tiempo de respuesta promedio de los 50 ensayos.

Equilibrio con una sola pierna

El SLST es una prueba de equilibrio estático (Fregly y Graybiel 1966; Fregly et al., 1973). Con los ojos abiertos y de pie, el paciente debe doblar una de las rodillas y debe mantener la posición sobre una pierna el mayor tiempo posible sin desequilibrarse, hasta un máximo de 60 segundos. Para medir el tiempo se utilizó un cronómetro digital. La prueba y el tiempo comenzaban una vez levantado el pie del suelo, y finalizaban con la colocación del pie levantado en el suelo o con movimientos de los brazos y colocación de la mano sobre una silla que se colocaba a su lado como apoyo. Si necesario. La prueba finalizó después de un máximo de 60 segundos y cada pierna se probó tres veces, a menos que los sujetos se desempeñaran perfectamente en las dos primeras pruebas. La mejor puntuación del ensayo se utilizó para el análisis que normalmente se utiliza clínicamente.

Análisis estadístico

Ninguno de los datos violó el supuesto de normalidad necesario para realizar pruebas estadísticas paramétricas según la prueba de Shapiro-Wilk.

Para evaluar el efecto del programa de ejercicio en las variables registradas, realizamos varios análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con el Grupo (GC, GE) y el Tiempo (Pre, Post) como factores principales. Cuando fue necesario, se calcularon pruebas post hoc t con correcciones de Bonferroni. Los valores p informados se basan en una comparación bilateral. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS (IBM, Chicago, IL, EE. UU.).

RESULTADOS

Ambos grupos fueron homogéneos en todas las variables analizadas ya que no hubo diferencias significativas entre los grupos del Pre.

La Tabla 2 muestra las principales descriptivas de las tareas del miembro superior. El ANOVA no mostró efectos principales o interacciones significativas sobre las variables de esas pruebas.

Tabla 2. Efectos del entrenamiento en las pruebas de miembros superiores evaluados.

	GC		GE	
	Pre	Correo	Pre	Correo
Tiempo(s) de respuesta de un solo brazo	0,86 (0,28)	0,95 (0,34)	0,89 (0,30)	0,82 (0,24)
Tiempo(s) de respuesta del brazo elegido	0,96 (0,18)	0,99 (0,23)	1,01 (0,22)	0,91 (0,17)

Para las pruebas TUG, parada sobre una sola pierna y CSRT, el ANOVA no informó un efecto principal o interacciones significativas (tabla 3).

Tabla 3. Efectos del entrenamiento en las pruebas TUG, parada sobre una sola pierna y CSRT evaluadas

	GC		GE	
	Pre	Correo	Pre	Correo
Arriba y listo	7,95 (2,87)	8,03 (2,82)	7,94 (2,78)	6,60 (2,12)

Soporte de piernas (derecha) (s)	50,33 (15,42)	50,71 (15,58)	40,90 (17,67)	40,56 (17,89)
Soporte de piernas (derecha) (s)	42,54 (19,32)	45,38 (14,56)	37,44 (13,12)	36,78 (15,97)
Tiempo(s) de reacción de paso a elección	1,12 (0,68)	1,22 (0,54)	1,03 (0,77)	1,11 (0,65)

El ANOVA mostró un efecto significativo del factor Tiempo en la marcha en la prueba de velocidad preferida, para la velocidad ($F = 29.67$, $p < 0.001$) y amplitud ($F = 15.61$, $p < 0.001$), y una interacción Grupo*Tiempo significativa ($F = 9,21$, $p < 0,01$ y $F = 4,93$, $p < 0,05$ para velocidad y amplitud, respectivamente). El análisis post hoc mostró un aumento significativo en la velocidad ($p < 0,01$) y amplitud ($p < 0,05$) en el GE sin diferencias significativas en el GC ni entre grupos (Tabla 4 y figura 2). No se encontraron efectos en la cadencia.

El ANOVA para la prueba de marcha a velocidad máxima muestra un efecto significativo del Tiempo para la velocidad ($F = 13.33$, $p < 0.01$) y la amplitud (11.91 , $p < 0.01$) y una interacción Grupo*Tiempo significativa ($F = 8.63$, $p < 0.01$ y $F = 5,71$, $p < 0,05$) para velocidad y amplitud, respectivamente). El análisis post hoc mostró un aumento significativo en la velocidad ($p < 0,01$) y amplitud ($p < 0,05$) en el GE sin diferencias significativas en el GC ni entre grupos (Tabla 4 y figura 2). No se encontraron efectos en la cadencia.

Tabla 4. Efectos del entrenamiento sobre la marcha en pruebas de velocidad máxima y preferida.

	GC		G.E	
	Pre	Correo	Pre	Correo
Velocidad preferida (m/s)	1,09 (0,26)	1,16 (0,29)	1,08 (0,22)	1,33 (0,20)*
Amplitud velocidad preferida (m)	0,68 (0,15)	0,71 (0,13)	0,66 (0,12)	0,77 (0,10)*
Velocidad preferida de cadencia (pasos/min)	114,57 (9,71)	116,83 (13,72)	116,03 (8,24)	117,11 (7,54)
Velocidad máxima (m/s)	1,63 (0,48)	1,68 (0,44)	1,48 (0,38)	1,94 (0,43)*
Amplitud velocidad máxima (m)	0,82 (0,17)	0,85 (0,15)	0,75 (0,16)	0,90 (0,13)*
Velocidad máxima de cadencia (pasos/min)	140,36 (15,58)	140,86 (13,59)	136,44 (11,91)	147,97 (17,17)

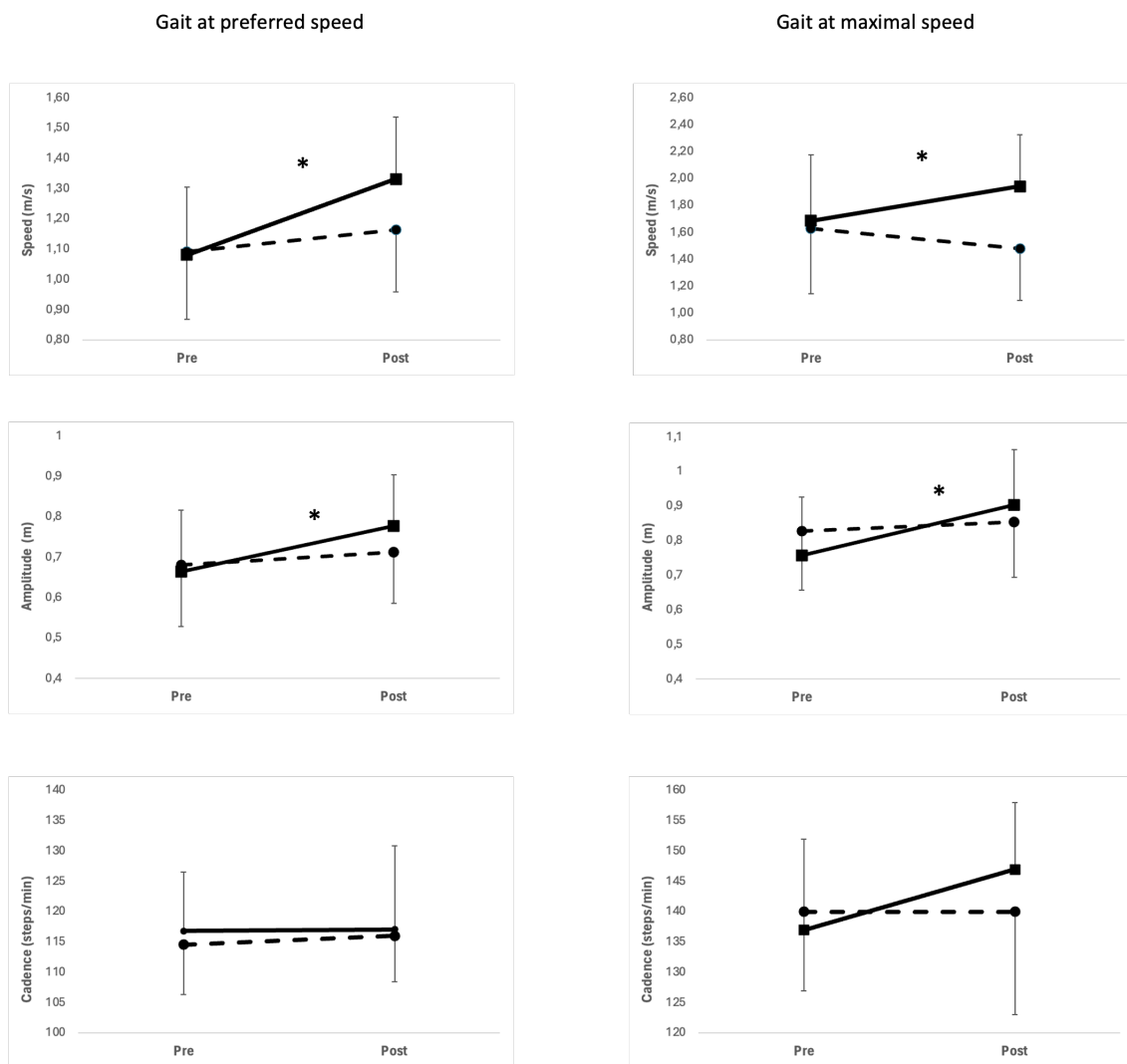


Figura 2. Efectos del entrenamiento sobre las medidas de la marcha. Pre (evaluación antes del programa de formación), Post (evaluación después del programa de formación). *Diferencias significativas con Pre ($p < 0,05$) en el Grupo Control Experimental.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de un programa de ejercicio reactivo realizado en casa y utilizando dispositivos móviles sobre el rendimiento en los movimientos de las extremidades superiores y la marcha en personas con enfermedad de Parkinson. Nuestros resultados mostraron un efecto positivo en los parámetros de la marcha sin ninguna mejora en los movimientos de las extremidades superiores evaluados.

Las mejoras obtenidas en los parámetros de la marcha están en línea con numerosos estudios que muestran mejoras después de diferentes tipos de programas de ejercicio y sugieren que caminar en sí es altamente entrenable en personas con Parkinson (Shen et al., 2016). Un hallazgo interesante en nuestro estudio es que las mejoras en la velocidad han sido el resultado de una mejora en la amplitud de la marcha ya que la cadencia no aumentó después del programa de ejercicio. Esto es de gran relevancia dado que uno de los principales déficits de la marcha en PwP es una reducción en la amplitud del paso sin alteraciones en la cadencia (Morris et al., 1994). Por tanto, nuestros hallazgos podrían sugerir un efecto específico sobre la marcha del programa de ejercicio realizado, aunque serían necesarios nuevos estudios con valoraciones más específicas de la relación amplitud-cadencia para corroborar esta hipótesis.

A diferencia de las mejoras obtenidas en la marcha, el programa de ejercicios no mejoró ninguna de las pruebas realizadas con el miembro superior. Es importante resaltar que en la mayoría de estudios con programas de ejercicio físico en PCP se enfocan en mejorar la marcha y son pocos los estudios que abordan el rendimiento en movimientos de los miembros superiores, y cuando lo hacen se limitan a la evaluación mediante el MSD. -UPDRS III (ver como excepción Corcos et al., 2013). En nuestro estudio se podrían especular sobre varias causas que explican esta falta de mejoría: i) En primer lugar, el ligero deterioro de los pacientes (el modo H&Y era 1 y el rango 1-2) les permitió tener un buen desempeño en las pruebas reduciendo el posible rango de mejora. Esto también explicaría la falta de mejoras en las pruebas de equilibrio con una sola pierna y el tiempo de reacción de elección de pasos donde nuestro PcP obtuvo valores similares a los de sujetos sanos; iii) Los movimientos de los miembros superiores incluidos en el programa de ejercicios, así como en las pruebas de evaluación no exigen un nivel significativo de aprendizaje o no están sujetos a diferentes estrategias de ejecución. Esto es de relevancia dado que numerosos estudios sugieren que las mejoras obtenidas en los programas de ejercicio pueden ser el resultado de procesos de aprendizaje más que una mejora funcional resultante de una disminución de los síntomas de la enfermedad (Nieuwboer et al., 2009; Abbruzzese et al. 2016). Por ejemplo, los ejercicios de equilibrio o los movimientos pronunciados implican nuevas estrategias de ajustes posturales que luego pueden aplicarse en movimientos como caminar. Esto explica por qué los diferentes tipos de programas de ejercicio que implican ajustes posturales (es decir, tai-chi, aeróbicos, equilibrio, caminata en cinta rodante) conducen a mejoras en la marcha en las PcP (Tollár et al., 2019). iv) Finalmente, es posible que las tareas de miembros superiores utilizadas en el programa de ejercicios no tuvieran las características necesarias para modificar la naturaleza de la bradicinesia en PcP. Aunque la neurofisiología de la bradicinesia sigue siendo desconocida, varios estudios sugieren que la bradicinesia puede

deberse a un déficit en la motivación motora (Bologna, et al., 2020; Herz y Brown 2023). Según estos estudios, la bradicinesia parecía ser causada por una distorsión en el mecanismo de selección de velocidad atribuible a un esfuerzo percibido anormalmente, más que por una anomalía en el equilibrio entre velocidad y precisión. La sensibilidad de estos pacientes con EP al coste energético del movimiento no se describió como una debilidad motora sino como un déficit motivacional (Fasano et al., 2022). Todas las tareas diseñadas para el miembro superior y utilizadas en nuestro programa de ejercicios implicaban la reacción a un estímulo visual emitido por los dispositivos eléctricos. Sin embargo, no había limitaciones temporales para ellos, por ejemplo, la luz del dispositivo permanecía encendida hasta que la persona lo tocaba, momento en el que se encendía la luz de otro dispositivo. Si se hubieran introducido limitaciones temporales en la permanencia de la luz del dispositivo que obligaran al paciente a realizar el movimiento antes de que se apagara la luz, tal vez la tarea hubiera sido más específica en relación con la naturaleza de la bradicinesia.

En cuanto a la adherencia o compromiso para la realización del programa de ejercicio, todos los participantes completaron al menos el 95% de las sesiones, lo que sugiere que el uso de estos dispositivos electrónicos junto con su aplicación móvil es una herramienta viable para la realización de programas de ejercicio en casa en personas con Parkinson, al menos en las etapas iniciales de la enfermedad.

Hay varias limitaciones del estudio. Primero, aunque el programa de ejercicios es novedoso dada la naturaleza reactiva de los ejercicios, su efectividad no se comparó con otros programas de ejercicios que no incluyen esta naturaleza reactiva. Por tanto, queda por explorar si este tipo de ejercicios reactivos son más beneficiosos que los no reactivos y deberían incluirse preferentemente en los programas de ejercicio. En segundo lugar, la muestra utilizada en nuestro estudio estaba formada por personas con enfermedad de Parkinson con un bajo nivel de deterioro, por lo que no sabemos si los efectos observados serían reproducibles en sujetos con mayor deterioro. Asimismo, desconocemos si la adherencia y usabilidad de los dispositivos electrónicos sería viable en sujetos con mayor afectación por su enfermedad.

CONCLUSIONES

En conclusión, un programa de ejercicios reactivos realizados con tecnología móvil en casa conduce a mejoras motoras en la capacidad de caminar, pero no en el rendimiento de los miembros superiores en PcP. La tecnología móvil puede ser una herramienta viable y eficaz en el tratamiento de las PcP en sus etapas iniciales de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 13(4), 217–231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>.
2. Abbruzzese, G., Marchese, R., Avanzino, L., & Pelosin, E. (2016). Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. *Parkinsonism & related disorders*, 22 Suppl 1, S60–S64. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.005>.
3. Ballanger, B., Thobois, S., Baraduc, P., Turner, R. S., Broussolle, E., & Desmurget, M. (2006). "Paradoxical kinesis" is not a hallmark of Parkinson's disease but a general property of the motor system. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(9), 1490–1495. <https://doi.org/10.1002/mds.20987>.
4. Bologna, M., Paparella, G., Fasano, A., Hallett, M., & Berardelli, A. (2020). Evolving concepts on bradykinesia. *Brain: a journal of neurology*, 143(3), 727–750. <https://doi.org/10.1093/brain/awz344>.
5. Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., Schapira, A. H., & National Institute for Clinical Excellence (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet. Neurology*, 5(3), 235–245. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8).
6. Corcos, D. M., Robichaud, J. A., David, F. J., Leurgans, S. E., Vaillancourt, D. E., Poon, C., Rafferty, M. R., Kohrt, W. M., & Comella, C. L. (2013). A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28(9), 1230–1240. <https://doi.org/10.1002/mds.25380>.
7. Curtze, C., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Mancini, M., & Horak, F. B. (2015). Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(10), 1361–1370. <https://doi.org/10.1002/mds.26269>.
8. Ernst, M., Folkerts, A. K., Gollan, R., Lieker, E., Caro-Valenzuela, J., Adams, A., Cryns, N., Monsef, I., Dresen, A., Roheger, M., Eggers, C., Skoetz, N., & Kalbe, E. (2023). Physical exercise for people with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD013856. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013856.pub2>.

9. Fasano, A., Mazzoni, A., & Falotico, E. (2022). Reaching and Grasping Movements in Parkinson's Disease: A Review. *Journal of Parkinson's disease*, 12(4), 1083–1113. <https://doi.org/10.3233/JPD-213082>.
10. Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S. Y., Barton, B., de Bie, R. M. A., Seppi, K., Coelho, M., Sampaio, C., & Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee (2018). International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 33(8), 1248–1266. <https://doi.org/10.1002/mds.27372>.
11. Frazzitta, G., Ferrazzoli, D., Folini, A., Palamara, G., & Maestri, R. (2019). Severe Constipation in Parkinson's Disease and in Parkinsonisms: Prevalence and Affecting Factors. *Frontiers in neurology*, 10, 621. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00621>.
12. Frazzitta, G., Maestri, R., Bertotti, G., Riboldazzi, G., Boveri, N., Perini, M., Uccellini, D., Turla, M., Comi, C., Pezzoli, G., & Ghilardi, M. F. (2015). Intensive rehabilitation treatment in early Parkinson's disease: a randomized pilot study with a 2-year follow-up. *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(2), 123–131. <https://doi.org/10.1177/1545968314542981>.
13. Fregly, A. R., & Graybiel, A. (1968). An ataxia test battery not requiring rails. *Aerospace medicine*, 39(3), 277–282.
14. Fregly, A. R., Smith, M. J., & Graybiel, A. (1973). Revised normative standards of performance of men on a quantitative ataxia test battery. *Acta oto-laryngologica*, 75(1), 10–16. <https://doi.org/10.3109/00016487309139631>.
15. Herz, D. M., & Brown, P. (2023). Moving, fast and slow: behavioural insights into bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 146(9), 3576–3586. <https://doi.org/10.1093/brain/awad069>.
16. Lee, J. E., Shin, D. W., Jeong, S. M., Son, K. Y., Cho, B., Yoon, J. L., Park, B. J., Kwon, I. S., Lee, J., & Kim, S. (2018). Association Between Timed Up and Go Test and Future Dementia Onset. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(9), 1238–1243. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx261>.
17. Lee, M. M., Song, C. H., Lee, K. J., Jung, S. W., Shin, D. C., & Shin, S. H. (2014). Concurrent Validity and Test-retest Reliability of the OPTOGait Photoelectric Cell System for the Assessment of Spatio-temporal Parameters of the Gait of Young Adults. *Journal of physical therapy science*, 26(1), 81–85. <https://doi.org/10.1589/jpts.26.81>.
18. Lord, S. R., & Fitzpatrick, R. C. (2001). Choice stepping reaction time: a composite measure of falls risk in older people. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 56(10), M627–M632. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.10.m627>.
19. Mak, M. K. Y., & Wong-Yu, I. S. K. (2019). Exercise for Parkinson's disease. *International review of neurobiology*, 147, 1–44. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2019.06.001>.
20. Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1994). The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 117 (Pt 5), 1169–1181. <https://doi.org/10.1093/brain/117.5.1169>.
21. Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., van Wegen, E., Willems, A. M., Chavret, F., Hetherington, V., Baker, K., & Lim, I. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(2), 134–140. <https://doi.org/10.1136/jnnp.200X.097923>.

22. Nieuwboer, A., Rochester, L., Müncks, L., & Swinnen, S. P. (2009). Motor learning in Parkinson's disease: limitations and potential for rehabilitation. *Parkinsonism & related disorders*, 15 Suppl 3, S53–S58. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(09\)70781-3](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(09)70781-3).
23. Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142–148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>.
24. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A. E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>.
25. Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
26. Shen, X., Wong-Yu, I. S., & Mak, M. K. (2016). Effects of Exercise on Falls, Balance, and Gait Ability in Parkinson's Disease: A Meta-analysis. *Neurorehabilitation and neural repair*, 30(6), 512–527. <https://doi.org/10.1177/1545968315613447>.
27. Spaulding, S. J., Barber, B., Colby, M., Cormack, B., Mick, T., & Jenkins, M. E. (2013). Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(3), 562–570. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.10.026>.
28. Spildooren, J., Vercruyse, S., Heremans, E., Galna, B., Verheyden, G., Vervoort, G., & Nieuwboer, A. (2017). Influence of Cueing and an Attentional Strategy on Freezing of Gait in Parkinson Disease During Turning. *Journal of neurologic physical therapy : JNPT*, 41(2), 129–135. <https://doi.org/10.1097/NPT.000000000000178>.
29. Tollár, J., Nagy, F., & Hortobágyi, T. (2019). Vastly Different Exercise Programs Similarly Improve Parkinsonian Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *Gerontology*, 65(2), 120–127. <https://doi.org/10.1159/000493127>.
30. Wakatsuki, T., & Yamada, N. (2020). Difference Between Intentional and Reactive Movement in Side-Steps: Patterns of Temporal Structure and Force Exertion. *Frontiers in psychology*, 11, 2186. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02186>.
31. Welchman, A. E., Stanley, J., Schomers, M. R., Miall, R. C., & Bühlhoff, H. H. (2010). The quick and the dead: when reaction beats intention. *Proceedings. Biological sciences*, 277(1688), 1667–1674. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.2123>.

IV. DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral, se han explorado los efectos de dos programas de ejercicio en pacientes con enfermedades neurológicas: uno dirigido a personas con demencia y otro a personas con enfermedad de Parkinson. A continuación, presentamos un análisis integrado de los resultados obtenidos en ambos grupos.

Por un lado, referente al programa de ejercicio para pacientes con demencia, diseñamos un programa que combina demandas físicas, cognitivas y sensoriales. El objetivo fue evaluar los efectos del programa de entrenamiento de dobles tareas, sobre el rendimiento en tareas duales de la marcha en sujetos con demencia. La implementación de este programa en el domicilio del paciente, a cargo de familiares o cuidadores, demostró ser factible. Con un cumplimiento de las sesiones programadas muy elevado teniendo en cuenta las limitaciones relacionadas con la brecha tecnológica (no olvidemos que muchos de los ayudantes eran sus propias mujeres o maridos, de edades similares a los pacientes). A excepción de un participante, todos los sujetos completaron el programa de intervención con una alta adherencia. A pesar de que las sesiones individuales se llevaban a cabo en el domicilio del paciente mediante dispositivos electrónicos y la aplicación móvil ROXPro, el apoyo remoto por parte del equipo de investigación probablemente contribuyó a esta adherencia (Ramey et al., 2019).

El grupo experimental experimentó una reducción significativa en la interferencia durante las dos pruebas de marcha de doble tarea. Esto sugiere una mejora en el rendimiento en esta prueba de marcha concreta, ya que niveles más altos de interferencia se correlacionan con un mayor riesgo de caídas (Montero-Odasso et al., 2019; Montero-Odasso & Speechley, 2018). De hecho, el grupo control mostró un aumento en la interferencia durante la tarea de fluidez verbal. Se podría valorar que los pacientes aprendieran de la valoración inicial las tareas que se les iban a plantear y, por tanto, que podrían entrenarla (por ejemplo, sustraer de 3 en 3), pero a la pregunta de si recordaban las pruebas que hicimos en la valoración inicial, todos sin excepción respondieron que no, por lo que, en nuestro caso, podríamos excluir esta variable.

Curiosamente, las mejoras encontradas no se relacionan con cambios en los parámetros de la marcha durante la velocidad preferida y máxima. Tampoco hubo alteraciones significativas en la fuerza de agarre ni en la escala U&G. Esto sugiere, una vez más, que los cambios observados en la doble tarea no están relacionados con un mejor rendimiento en la marcha o el equilibrio. Especulamos que los participantes adquirieron nuevas estrategias para gestionar los recursos atencionales, priorizando el equilibrio o la marcha sobre otras tareas concurrentes. Esto es relevante porque en pacientes con deterioro cognitivo, como aquellos con

enfermedad de Parkinson o Alzheimer, la elección clara del control del equilibrio sobre otras tareas cognitivas concurrentes puede verse afectada.

El programa de ejercicios, diseñado con tareas de doble tarea y retroalimentación a través del sistema ROX, permitió a los participantes adquirir nuevas estrategias para enfrentar situaciones complejas. Aunque el corto período de intervención no afectó directamente la función cognitiva o ejecutiva, la combinación de ejercicios físicos y cognitivos podría haber influido en la gestión de los recursos atencionales. Recordemos que fueron solo 24 sesiones de 15 minutos, aproximadamente, se necesita un entrenamiento a largo plazo y regular para mejorar eficazmente el rendimiento en las funciones ejecutivas (Baker et al., 2010).

Una incorrecta priorización de tareas podría llevar a estos sujetos a comportamientos peligrosos durante condiciones de doble tarea que requieran el control de la postura o la marcha, aumentando el riesgo de caídas (Yogev-Seligmann et al., 2012). Por lo tanto, es posible que los participantes en el programa de ejercicios adquirieran nuevas estrategias para enfrentarse a situaciones de doble tarea diseñadas por los terapeutas e incorporadas al programa de ejercicios.

Por lo tanto, aunque las intervenciones físicas y cognitivas combinadas no parecen inducir efectos cognitivos adicionales más allá de los que produciría un entrenamiento cognitivo, su eficacia física las convierte en una estrategia convincente para mantener tanto la salud cognitiva como la física en la vejez. Especialmente en adultos mayores con deterioro cognitivo leve.

Nuestros resultados están en consonancia con un estudio anterior que mostró una reducción en la interferencia de la doble tarea después de un entrenamiento específico de doble tarea en pacientes con demencia, sin efectos en dominios cognitivos distintos de los desempeños de doble tarea relacionados con la atención (Schwenk et al., 2010).

Por otro lado, en relación con el programa de ejercicio para personas con enfermedad de Parkinson, evaluamos un programa de ejercicio reactivo realizado en casa y utilizando dispositivos móviles. El objetivo era investigar el efecto de dicho programa de entrenamiento sobre el rendimiento motor, tanto en pruebas de marcha, como en el equilibrio y, asimismo, sobre los movimientos de las extremidades superiores, especialmente vinculados a la velocidad de reacción, en personas con enfermedad de Parkinson, implementado mediante un dispositivo electrónico y digital en su propio entorno doméstico.

Observamos mejoras significativas en los parámetros de la marcha, especialmente vinculados al aumento de la velocidad de la marcha. Esta aumentó debido a una mayor amplitud del paso, sin cambios en la cadencia lo que lo convierte relevante, ya que la reducción de la amplitud del paso es un déficit común en la enfermedad de Parkinson (Morris et al., 1994). Por tanto, nuestros hallazgos podrían sugerir un efecto específico sobre la marcha del programa de ejercicio realizado, aunque serían necesarios nuevos estudios con valoraciones más específicas de la relación amplitud-cadencia para corroborar esta hipótesis. También es pertinente mencionar que las mejoras obtenidas en los parámetros de la marcha están en línea con numerosos estudios que muestran mejoras después de diferentes tipos de programas de ejercicio y sugieren que caminar en sí es altamente entrenable en personas con Parkinson (Shen et al., 2016).

Sin embargo, el programa no mejoró los movimientos de las extremidades superiores. Varias razones podrían explicar esto, como el nivel inicial de deterioro (con escalas H&Y de entre 1 y 2, lo que podría haber limitado el margen de mejora en las pruebas); la falta de estrategias de aprendizaje específicas, ya que las tareas del miembro superior no requirieron un nivel significativo de aprendizaje o diferentes estrategias de ejecución; y la naturaleza de la bradicinesia, debido a que estudios sugieren que la bradicinesia podría estar relacionada con un déficit en la motivación motora y una distorsión en el mecanismo de selección de velocidad. Es importante resaltar que en la mayoría de estudios con programas de ejercicio físico en personas con enfermedad de Parkinson se enfocan en mejorar la marcha y son pocos los estudios que abordan el rendimiento en movimientos de los miembros superiores, y cuando lo hacen se limitan a la evaluación mediante la escala UPDRS III.

Del mismo modo, teniendo en cuenta el nivel de deterioro inicial, se explicaría la falta de mejoras en las pruebas de equilibrio con una sola pierna y el tiempo de reacción de elección de pasos donde nuestros sujetos con Parkinson obtuvieron valores similares a los de sujetos sanos. En cuanto a las estrategias de ejecución, muchas mejoras en programas de ejercicio pueden estar relacionadas con procesos de aprendizaje más que con una disminución directa de los síntomas de la enfermedad (Nieuwboer et al., 2009; Abbruzzese et al. 2016). Por ejemplo, los diferentes tipos de programas de ejercicio que involucran nuevas estrategias de ajustes posturales, como el tai-chi, ejercicios aeróbicos, equilibrio y caminar en cinta, pueden mejorar la marcha en personas con Parkinson (Tollár et al., 2019). Estos ejercicios ayudan a desarrollar nuevas estrategias de ajuste postural, que luego se aplican a movimientos cotidianos como caminar.

Retomando la bradicinesia, aunque aún no se comprende completamente su neurofisiología, varios estudios sugieren que podría estar relacionada con un déficit en la motivación motora (Bologna, et al., 2020; Herz y Brown 2023). Según estos estudios, la bradicinesia parece ser causada por una alteración en el mecanismo de selección de velocidad atribuible a un esfuerzo percibido anormalmente, más que por un desequilibrio entre velocidad y precisión. Además, la sensibilidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson al coste energético del movimiento se describe como un déficit motivacional en lugar de una debilidad motora (Fasano et al., 2022).

En cuanto a las tareas diseñadas para el miembro superior en el programa de ejercicios para enfermedad de Parkinson, aunque no había limitaciones temporales para reaccionar al estímulo visual emitido por los dispositivos eléctricos, se plantea que introducir restricciones temporales podría haber hecho que la tarea fuera más específica en relación con la naturaleza de la bradicinesia. Todas las tareas fueron diseñadas y llevadas a cabo por los pacientes a través de la aplicación NeuroMo, en este caso.

Otro aspecto discutible es que, en nuestro estudio, a todos los participantes les recomendábamos entrenar estando en modo ON, algo que, especialmente en estadios iniciales de la enfermedad les cuesta identificar (Goetz et al., 2008). Esto es especialmente interesante, porque, de manera análoga a las conclusiones de otros estudios, identificar una ventana de oportunidad, tanto para las valoraciones como para los entrenamientos, cuando los individuos están medicados de manera óptima es importante para las observaciones en un entorno clínico y de investigación (Araujo-Silva et al., 2022). En nuestro caso, llegamos a sospechar que alguna sesión en concreto pudo haber sido realizada en esta OFF en base a los resultados obtenidos ese día en comparación con anteriores y posteriores.

Considerando la adherencia o compromiso para la realización del programa de ejercicio, todos los participantes completaron al menos el 95% de las sesiones, lo que sugiere que el uso de estos dispositivos electrónicos junto con su aplicación móvil es una herramienta viable para la realización de programas de ejercicio en casa en personas con Parkinson, al menos en las etapas iniciales de la enfermedad.

Futuras investigaciones podrían explorar estrategias específicas para abordar la bradicinesia y optimizar los resultados tanto en la marcha como en los movimientos de las extremidades superiores.

En lo referente a la viabilidad de los programas a domicilio a través de *mHealth* para población con enfermedad neurodegenerativa, de acuerdo con nuestros resultados y las

elevadas tasas de adherencia presentadas anteriormente, se podría concluir que son pertinentes, eficaces, seguras y viables, pero, como se ha mencionado con anterioridad, no se puede perder de vista la experiencia de los usuarios y todos los programas diseñados deben ser intuitivos, cercanos y fáciles de ejecutar, ya sea por ellos mismos o por familiares/cuidadores. Del mismo modo, se debe tener en consideración el nivel de afectación de los participantes, dejando claro que aún queda mucho camino por recorrer para los estadios más severos en ambas patologías.

Limitaciones

El primer estudio con demencia es un estudio piloto y presenta varias limitaciones. En primer lugar, la heterogeneidad de los participantes, tanto en términos de deterioro cognitivo como de diagnósticos diversos, dificulta la extrapolación de nuestros resultados a un grupo específico de pacientes. Sin embargo, esta diversidad refleja la variedad de pacientes que forman parte de las asociaciones de Alzheimer, por lo que cualquier intervención debe adaptarse a las características individuales. En segundo lugar, se observaron inconsistencias entre los diagnósticos de demencia y las puntuaciones en las escalas en algunos sujetos. Aunque los diagnósticos fueron realizados por neurólogos, las escalas fueron aplicadas por diferentes neuropsicólogos de distintas asociaciones locales. Estas discrepancias pueden deberse a diferentes criterios de aplicación por parte de los profesionales. Además, la falta de biomarcadores en el diagnóstico médico de la demencia dificulta establecer una correlación con las mejoras observadas en la doble tarea. Por último, la muestra reducida en este estudio piloto afecta significativamente su poder estadístico. Durante las entrevistas y charlas informales con miembros de asociaciones de Alzheimer, se identificó que la sobrecarga de los cuidadores fue el principal motivo por el cual no deseaban participar en el estudio. Este aspecto es crucial al considerar la implementación de programas de ejercicio para este grupo. Además, la asignación de los sujetos se basó en la disposición de los familiares o cuidadores a implementar el programa de intervención en el domicilio, lo que introduce un sesgo importante en futuros estudios clínicos. Por lo tanto, una estrategia viable sería diseñar una lista de espera exclusivamente para pacientes cuyos familiares o cuidadores estén dispuestos a participar (Bucci et al., 2019).

Respecto al segundo estudio con enfermedad de Parkinson, presenta algunas limitaciones importantes. En primer lugar, aunque el programa de ejercicios es innovador debido a su naturaleza reactiva, no se comparó su efectividad con otros programas de ejercicios que no incluyen esta reactividad. Por lo tanto, aún no sabemos si los ejercicios reactivos son más beneficiosos que los no reactivos y si deberían incluirse preferentemente en los programas de ejercicio para esta población. En segundo lugar, la muestra de participantes en el estudio consistió en personas con enfermedad de Parkinson en un estado de deterioro leve, por lo que no podemos estar seguros de que los efectos observados sean aplicables a sujetos con un mayor nivel de deterioro. Además, no tenemos información sobre si los dispositivos electrónicos utilizados en el estudio serían viables y útiles para personas con una afectación más severa debido a su enfermedad.

Por último, durante el seguimiento de las sesiones algunos pacientes en ambos estudios informaron de determinados errores de la propia aplicación y/o de los dispositivos, lo que, en ocasiones, obligaba a reiniciar la sesión completa de ejercicios. Esto puede ser considerado como normal, teniendo en cuenta de que estamos hablando de una “*startup*” y que aún tiene margen de mejora, pero de acuerdo con las informaciones subjetivas de los pacientes, si suceden con demasiada frecuencia podrían hacer peligrar la compleción de las sesiones e incluso llevarlos a abandonar el estudio.

En resumen, nuestros hallazgos respaldan la viabilidad y los beneficios de programas de ejercicio adaptados a las necesidades de pacientes con enfermedades neurológicas. La marcha con doble tarea y los movimientos de las extremidades superiores pueden responder de manera diferente a estos programas, lo que sugiere la importancia de enfoques específicos para cada dominio.

V. CONCLUSIONES

Tras el trabajo realizado en la presente tesis doctoral se extraen las siguientes conclusiones finales:

1. Los resultados del estudio piloto en población con demencia indican que la implementación de un programa de ejercicio en casa, utilizando tecnología móvil, es factible y tiene un impacto positivo en el rendimiento en tareas duales en personas con demencia. Estos hallazgos son relevantes, ya que podrían ayudar a abordar los desafíos de implementar intervenciones individuales en un entorno real.
2. La implementación de un programa de ejercicios reactivos utilizando tecnología móvil en el hogar mejora la capacidad de caminar en personas con Parkinson.
3. La implementación de nuestro programa de ejercicios llevado a cabo en el hogar con tecnología *mHealth* no mostró efectos significativos en otras tareas motoras como la velocidad máxima o la escala TUG en sujetos con demencia.
4. La implementación de nuestro programa de ejercicios llevado a cabo en el hogar con tecnología *mHealth* no mostró efectos significativos en la fuerza de agarre en sujetos con demencia.
5. La implementación de un programa de ejercicios reactivos utilizando tecnología móvil en el hogar en personas con Parkinson no tiene un efecto significativo en el rendimiento de los miembros superiores. A pesar de esto, la tecnología móvil sigue siendo una herramienta prometedora y eficaz para el tratamiento de las personas con Parkinson en las etapas iniciales de la enfermedad.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aarsland, D., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Ffytche, D. H., Weintraub, D., & Ballard, C. (2017). Cognitive decline in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 13(4), 217–231. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.27>.
- Abbott, R. D., White, L. R., Ross, G. W., Masaki, K. H., Curb, J. D., & Petrovitch, H. (2004). Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*, 292(12), 1447–1453. <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1447>.
- Abd-Alrazaq, A., Abuelezz, I., AlSaad, R., Al-Jafar, E., Ahmed, A., Aziz, S., Nashwan, A., & Sheikh, J. (2023). Serious Games for Learning Among Older Adults With Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of medical Internet research*, 25, e43607. <https://doi.org/10.2196/43607>.
- Åberg, A. C., Petersson, J. R., Giedraitis, V., McKee, K. J., Rosendahl, E., Halvorsen, K., & Berglund, L. (2023). Prediction of conversion to dementia disorders based on timed up and go dual-task test verbal and motor outcomes: a five-year prospective memory-clinic-based study. *BMC geriatrics*, 23(1), 535. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04262-w>.
- Adamovich, S.V., Fluet, G.G., Tunik, E. & Merians, A.S. (2009). Sensorimotor training in virtual reality: a review. *NeuroRehabilitation*. 25:29
- Agergaard, J.; Bulow, J.; Jensen, J.K.; Reitelsheder, S.; Drummond, M.J.; Schjerling, P.; Scheike, T.; Serena, A. & Holm, L. (2017). Light-load resistance exercise increases muscle protein synthesis and hypertrophy signaling in elderly men. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2017, 312, E326–E338.
- Aitken, M. (2015). Parsippany (NJ): IMS Institute for Healthcare Informatics.
- Albergoni, A., Hettinga, F. J., La Torre, A., Bonato, M., & Sartor, F. (2019). The Role of Technology in Adherence to Physical Activity Programs in Patients with Chronic Diseases Experiencing Fatigue: a Systematic Review. *Sports medicine - open*, 5(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40798-019-0214-z>.
- Albers, M. W., Gilmore, G. C., Kaye, J., Murphy, C., Wingfield, A., Bennett, D. A., Boxer, A. L., Buchman, A. S., Cruickshanks, K. J., Devanand, D. P., Duffy, C. J., Gall, C. M., Gates, G. A., Granholm, A. C., Hensch, T., Holtzer, R., Hyman, B. T., Lin, F. R., McKee, A. C., Morris, J. C., ... Zhang, L. I. (2015). At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 11(1), 70–98. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.514>.
- Alberts, J.L. & Rosenfeldt, A.B. (2020). The Universal Prescription for Parkinson's Disease: Exercise. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S21-S27. doi: 10.3233/JPD-202100. PMID: 32925109; PMCID: PMC7592674.
- Albin, R. L., Young, A. B., & Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosciences*, 12(10), 366-375. [http://doi.org/10.1016/0166-2236\(89\)90074-X](http://doi.org/10.1016/0166-2236(89)90074-X).
- Alexandre de Assis, I. S., Luvizutto, G. J., Bruno, A. C. M., & Sande de Souza, L. A. P. (2020). The Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Concept in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of chiropractic medicine*, 19(3), 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2020.07.003>.

Allen, M. (2023). *Roger Bacon and the Incorruptible Human, 1220-1292: Alchemy, Pharmacology and the Desire to Prolong Life* (Palgrave Studies in Medieval and Early Modern Medicine). Palgrave Macmillan Ed. 1st ed. 2023 edición. ISBN: 978-3031128974

Alty, J., Farrow, M., & Lawler, K. (2020). Exercise and dementia prevention. *Practical Neurology*, *practneurol-2019-002335*. doi:10.1136/practneurol-2019-002335.

Alwardat, M., Etoom, M., Al Dajah, S., Schirinzi, T., Di Lazzaro, G., Sinibaldi Salimei, P., Biagio Mercuri, N., & Pisani, A. (2018). Effectiveness of robot-assisted gait training on motor impairments in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*, *41*(4), 287–296. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000312>.

Alzheimer, A. (1907). About a strange disease of the cerebral cortex. *Allgemeine Zeitschrift Psychiatr* 1907; 64: 146–148

Amjad, I., Toor, H., Niazi, I. K., Afzal, H., Jochumsen, M., Shafique, M., Allen, K., Haavik, H., & Ahmed, T. (2019). Therapeutic effects of aerobic exercise on EEG parameters and higher cognitive functions in mild cognitive impairment patients. *The International journal of neuroscience*, *129*(6), 551–562. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1551894>.

Anstey, K.J., Mack, H.A., Cherbuin, N. (2009). Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:542–55.

Anthes E. (2016). Mental health: There's an app for that. *Nature*, *532*(7597), 20–23. <https://doi.org/10.1038/532020a>.

Appel, A. M., Brønnum-Hansen, H., Garde, A. H., Hansen, Å. M., Ishtiak-Ahmed, K., Islamoska, S., Mortensen, E. L., Osler, M., & Nabe-Nielsen, K. (2022). Socioeconomic Position and Late-Onset Dementia: A Nationwide Register-Based Study. *Journal of aging and health*, *34*(2), 184–195. <https://doi.org/10.1177/08982643211037200>.

Aquino, C. C., & Fox, S. H. (2015). Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, *30*(1), 80–89. <https://doi.org/10.1002/mds.26125>.

Araújo-Silva, F., Santinelli, F. B., Felipe I Imaizumi, L., Silveira, A. P. B., Vieira, L. H. P., Alcock, L., & Barbieri, F. A. (2022). Temporal dynamics of cortical activity and postural control in response to the first levodopa dose of the day in people with Parkinson's disease. *Brain research*, *1775*, 147727. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147727>.

Arcoverde, C., Deslandes, A., Moraes, H., Almeida, C., Araujo, N. B., Vasques, P. E., Silveira, H., & Laks, J. (2014). Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, *72*(3), 190–196. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130231>.

Arias, P., & Cudeiro, J. (2010). Effect of rhythmic auditory stimulation on gait in Parkinsonian patients with and without freezing of gait. *PloS one*, *5*(3), e9675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009675>.

- Arocha Rodulfo J. I. (2019). Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Sedentarismo, la enfermedad del siglo xxi. clínica e investigación en arteriosclerosis : publicación oficial de la Sociedad Española de Arteriosclerosis*, 31(5), 233–240. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.004>.
- Assal, F. (2019). History of Dementia. Bogousslavsky J, Boller F, Iwata M (eds): *A History of Neuropsychology*. Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2019, vol 44, pp 118–126 (DOI: 10.1159/000494959).
- Atkinson, H. H., Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Penninx, B. W., Fried, L. P., Guralnik, J. M., & Williamson, J. D. (2005). Predictors of combined cognitive and physical decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(7), 1197–1202. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53362.x>.
- Aum, D. J., & Tierney, T. S. (2018). Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 23(1), 162–182. <https://doi.org/10.2741/4586>.
- Bademli, K., Lok, N., Canbaz, M., & Lok, S. (2019). Effects of Physical Activity Program on cognitive function and sleep quality in elderly with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Perspectives in psychiatric care*, 55(3), 401–408. <https://doi.org/10.1111/ppc.12324>.
- Barbeau, A. (1962). The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypothesis. *Canadian Medical Association journal*, 87(15), 802–807.
- Barha, C. K., Galea, L. A., Nagamatsu, L. S., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2017). Personalising exercise recommendations for brain health: considerations and future directions. *British journal of sports medicine*, 51(8), 636–639. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096710>
- Beeler, J. A., & Kisbye Dreyer, J. (2019). Synchronicity: The Role of Midbrain Dopamine in Whole-Brain Coordination. *eNeuro*, 6(2), ENEURO.0345-18.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0345-18.2019>.
- Bek, J., Arakaki, A. I., Lawrence, A., Sullivan, M., Ganapathy, G., & Poliakoff, E. (2020). Dance and Parkinson's: A review and exploration of the role of cognitive representations of action. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 109, 16–28. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.023>.
- Bello, O., & Fernandez-Del-Olmo, M. (2012). How does the treadmill affect gait in Parkinson's disease?. *Current aging science*, 5(1), 28–34. <https://doi.org/10.2174/1874609811205010028>.
- Ben Assayag, E., Shenhar-Tsarfaty, S., Korczyn, A. D., Kliper, E., Hallevi, H., Shopin, L., Auriel, E., Giladi, N., Mike, A., Halevy, A., Weiss, A., Mirelman, A., Bornstein, N. M., & Hausdorff, J. M. (2015). Gait measures as predictors of poststroke cognitive function: evidence from the TABASCO study. *Stroke*, 46(4), 1077–1083. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007346>.
- Berchtold, N.C. y Cotman, C.W. (1998). Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: GrecoRoman period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 173–189.
- Berg, D., Postuma, R. B., Adler, C. H., Bloem, B. R., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G., Joseph, L., Lang, A. E., Liepelt-Scarfone, I., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M., & Deuschl, G. (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1600–1611. <https://doi.org/10.1002/mds.26431>.

- Berrios, G. (2005). Dementia: historical overview; en Burns, A., O'Brien J., Ames A. (eds): Dementia, ed 3. London, Hodder Arnold, 2005, pp 3–15.
- Bialystok, E., Craik, F. I. M., & Luk, G. (2012). Bilingualism: consequences for mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(4), 240–250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.03.001>.
- BINCA GLOBAL (2023). La Vía De Los Ganglios Basales Es Clave Para El Aprendizaje – Nueva Investigación De Carnegie Mellon University. Consultado el 4 de junio de 2024. <https://bincaglobal.org/la-via-de-los-ganglios-basales-es-clave-para-el-aprendizaje-nueva-investigacion-de-carnegie-mellon-university/>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *Lancet* (London, England), 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X).
- Blondell, S.J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J.L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? : a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health* 2014;14:510.
- Bonavita S. (2020). Exercise and Parkinson's disease. Xiao J, editors(s). *Physical Exercise for Human Health*. Singapore: Springer, 2020:289-301.
- Borg, G.A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381.
- Bossers, W. J., van der Woude, L. H., Boersma, F., Hortobágyi, T., Scherder, E. J., & van Heuvelen, M. J. (2015). A 9-Week Aerobic and Strength Training Program Improves Cognitive and Motor Function in Patients with Dementia: A Randomized, Controlled Trial. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1106–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2014.12.191>.
- Bostan, A. C., & Strick, P. L. (2018). The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(6), 338–350. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0002-7>.
- Bowler, J. & Hachinski, V. (1995). Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia. *Baillieres Clin Neurol* 1995; 4: 357–376.
- Braak, H., & Del Tredici, K. (2009). Neuroanatomy and pathology of sporadic Parkinson's disease. *Advances in anatomy, embryology, and cell biology*, 201, 1–119.
- Brenes, G. A., Sohl, S., Wells, R. E., Befus, D., Campos, C. L., & Danhauer, S. C. (2019). The Effects of Yoga on Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia: A Scoping Review. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 27(2), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.10.013>.
- Brice, A. (2005). Genetics of Parkinson's disease: LRRK2 on the rise. *Brain*. 2005; 128(12):2760–2762. [PubMed: 16311269].
- Brichta, L., Greengard, P., & Flajolet, M. (2013). Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends in neurosciences*, 36(9), 543–554. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.06.003>.

- Briennesse, L. A., & Emerson, M. N. (2013). Effects of resistance training for people with Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(4), 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.11.012>.
- Brun, A. (1987). Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 193–208. 43.
- Bullich, C., Keshavarzian, A., Garssen, J., Kraneveld, A., & Perez-Pardo, P. (2019). Gut Vibes in Parkinson's Disease: The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Movement disorders clinical practice*, 6(8), 639–651. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12840>.
- Burns, J.M., Johnson, D.K., Watts, A., Swerdlow, R.H. & Brooks, W.M. (2010) Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol* 2010;67:428–33.
- Cabreira, V., & Massano, J. (2019). Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta medica portuguesa*, 32(10), 661–670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>.
- Callahan, M. J., Parr, E. B., Hawley, J. A., & Camera, D. M. (2021). Can High-Intensity Interval Training Promote Skeletal Muscle Anabolism?. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 51(3), 405–421. <https://doi.org/10.1007/s40279-020-01397-3>.
- Cancela, J. M., Ayán, C., Varela, S., & Seijo, M. (2016). Effects of a long-term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. *Journal of science and medicine in sport*, 19(4), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2015.05.007>.
- Cao, L., Tan, L., Wang, H. F., Jiang, T., Zhu, X. C., Lu, H., Tan, M. S., & Yu, J. T. (2016). Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Molecular neurobiology*, 53(9), 6144–6154. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9516-4>.
- Carone, M., Asgharian, M. & Jewell, N.P. (2014). Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data. *J Am Stat Assoc* 2014;109:24–35.
- Carrick-Ranson, G., Howden, E. J., & Levine, B. D. (2022). Exercise in Octogenarians: How Much Is Too Little?. *Annual review of medicine*, 73, 377–391. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070119-115343>.
- Carson R. G. (2018). Get a grip: individual variations in grip strength are a marker of brain health. *Neurobiology of aging*, 71, 189–222. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.023>.
- Cascaes da Silva, F., Iop Rda, R., Domingos Dos Santos, P., Aguiar Bezerra de Melo, L. M., Barbosa Gutierrez Filho, P. J., & da Silva, R. (2016). Effects of Physical-Exercise-Based Rehabilitation Programs on the Quality of Life of Patients With Parkinson's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Journal of aging and physical activity*, 24(3), 484–496. <https://doi.org/10.1123/japa.2015-0162>.
- Caspersen, C.J.; Powell, K.E.; Christenson, G.M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985, 100, 126–131.
- Cassilhas, R. C., Lee, K. S., Fernandes, J., Oliveira, M. G., Tufik, S., Meeusen, R., & de Mello, M. T. (2012). Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent

molecular mechanisms. *Neuroscience*, 202, 309–317.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.029>.

Cassimatis, C., Liu, K. P., Fahey, P., & Bissett, M. (2016). The effectiveness of external sensory cues in improving functional performance in individuals with Parkinson's disease: a systematic review with meta-analysis. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift fur Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de readaptation*, 39(3), 211–218. <https://doi.org/10.1097/MRR.000000000000171>.

Cezar, M. A., De Sá, C. A., Corralo, V. da S., Copatti, S. L., dos Santos, G. A. G., & Grigoletto, M. E. da S. (2016). Effects of exercise training with blood flow restriction on blood pressure in medicated hypertensive patients. *Motriz: Revista De Educação Física*, 22(2), 9–17. <https://doi.org/10.1590/S1980-6574201600020002>.

Chandra, V., Hilliard, J. D., & Foote, K. D. (2022). Deep brain stimulation for the treatment of tremor. *Journal of the neurological sciences*, 435, 120190. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120190>.

Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I., & Etnier, J. L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain research*, 1453, 87–101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.02.068>.

Charcot, J.M. (1877). *Lectures on the Diseases of the Nervous System, Delivered at La Salpêtrière*. London: The New Sydenham Society;

Charness G. & Gneezy U. (2009). Incentives to exercise. *Econometrica*. 2009;77:909–931. doi: 10.2139/ssrn.905026.

Chawla, G., Hoppe, M., Browner, N., & Lewek, M. D. (2020). Individuals With Parkinson's Disease Retain Spatiotemporal Gait Control With Music and Metronome Cues. *Motor control*, 25(1), 33–43. <https://doi.org/10.1123/mc.2020-0038>.

Chawla, H., Walia, S., Behari, M., & Noohu, M. M. (2014). Effect of type of secondary task on cued gait on people with idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurosciences in rural practice*, 5(1), 18–23. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.127865>.

Chen, C., Mossman, E., Malko, P., McDonald, D., Blain, A. P., Bone, L., Erskine, D., Filby, A., Vincent, A. E., Hudson, G., & Reeve, A. K. (2022). Astrocytic Changes in Mitochondrial Oxidative Phosphorylation Protein Levels in Parkinson's Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 37(2), 302–314. <https://doi.org/10.1002/mds.28849>.

Chen, H. & Ritz, B. (2018). The search for environmental causes of parkinson's disease: moving forward. *J Parkinsons Dis* 8:S9–S17. <https://doi.org/10.3233/JPD-181493>.

Chen, P. J., Hsu, H. F., Chen, K. M., & Belcastro, F. (2023). VR exergame interventions among older adults living in long-term care facilities: A systematic review with Meta-analysis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 66(3), 101702. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2022.101702>.

Chen, S., Zhang, Y., Wang, Y. T., Liu, X., Song, W., & Du, X. (2020). The effect of Qigong-based therapy on patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 34(12), 1436–1448. <https://doi.org/10.1177/0269215520946695>.

- Chomiuk, T., Niezgodna, N., Mamcarz, A. & Śliż D. (2024). Physical activity in metabolic syndrome. *Frontiers in Physiology*, 15, Sec. Exercise Physiology. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1365761>.
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism: clinical and experimental*, 92, 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>.
- Christiansen, C. L., Schenkman, M. L., McFann, K., Wolfe, P., & Kohrt, W. M. (2009). Walking economy in people with Parkinson's disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 24(10), 1481–1487. <http://doi.org/10.1002/mds.22621>.
- Christopher, A., Kraft, E., Olenick, H., Kiesling, R., & Doty, A. (2021). The reliability and validity of the Timed Up and Go as a clinical tool in individuals with and without disabilities across a lifespan: a systematic review. *Disability and rehabilitation*, 43(13), 1799–1813. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1682066>.
- Chung, C. L., Thilarajah, S., & Tan, D. (2016). Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 30(1), 11–23. <https://doi.org/10.1177/0269215515570381>.
- Clemson, L., Fiatarone Singh, M. A., Bundy, A., Cumming, R. G., Manollaras, K., O'Loughlin, P., & Black, D. (2012). Integration of balance and strength training into daily life activity to reduce rate of falls in older people (the LiFE study): randomised parallel trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 345, e4547. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4547>.
- Colberg, S.R., Sigal, R.J., Yardley, J.E., Riddell, M.C., Dunstan, D.W., Dempsey, P.C., Horton, E.S., Castorino, K. & Tate, D.F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2065-2079. doi: 10.2337/dc16-1728. PMID: 27926890; PMCID: PMC6908414.
- Collado-Mateo, D., Lavín-Pérez, A. M., Peñacoba, C., Del Coso, J., Leyton-Román, M., Luque-Casado, A., Gasque, P., Fernández-Del-Olmo, M. Á., & Amado-Alonso, D. (2021). Key Factors Associated with Adherence to Physical Exercise in Patients with Chronic Diseases and Older Adults: An Umbrella Review. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 2023. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042023>.
- Comboureu Donnezan, L., Perrot, A., Belleville, S., Bloch, F., & Kemoun, G. (2018). Effects of simultaneous aerobic and cognitive training on executive functions, cardiovascular fitness and functional abilities in older adults with mild cognitive impairment. *Mental Health and Physical Activity*. doi:10.1016/j.mhpa.2018.06.001.
- Cooney, J. W., & Stacy, M. (2016). Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 16(5), 49. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0647-4>.
- Corallo, F., De Cola, M. C., Lo Buono, V., Di Lorenzo, G., Bramanti, P., & Marino, S. (2017). Observational study of quality of life of Parkinson's patients and their caregivers. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 17(2), 97–102. <https://doi.org/10.1111/psyg.12196>.
- Corso, L. M., Macdonald, H. V., Johnson, B. T., Farinatti, P., Livingston, J., Zaleski, A. L., Blanchard, A., & Pescatello, L. S. (2016). Is Concurrent Training Efficacious Antihypertensive Therapy? A Meta-analysis. *Medicine and science in sports and exercise*, 48(12), 2398–2406. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001056>.

- Cosentino, C., Putzolu, M., Mezzarobba, S., Cecchella, M., Innocenti, T., Bonassi, G., Botta, A., Lagravinese, G., Avanzino, L., & Pelosin, E. (2023). One cue does not fit all: A systematic review with meta-analysis of the effectiveness of cueing on freezing of gait in Parkinson's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 150, 105189. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105189>.
- Cotzias, G. C., Van Woert, M. H., & Schiffer, L. M. (1967). Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *The New England journal of medicine*, 276(7), 374–379. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760703>.
- Cramer, H., Lauche, R., Langhorst, J., & Dobos, G. (2013). Yoga for depression: a systematic review and meta-analysis. *Depression and anxiety*, 30(11), 1068–1083. <https://doi.org/10.1002/da.22166>.
- Cruickshank, T. M., Reyes, A. R., & Ziman, M. R. (2015). A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine*, 94(4), e411. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000411>.
- Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S. M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., Chen, L. K., Fielding, R. A., Martin, F. C., Michel, J. P., Sieber, C., Stout, J. R., Studenski, S. A., Vellas, B., Woo, J., Zamboni, M., & Cederholm, T. (2014). Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing*, 43(6), 748–759. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu115>.
- Cugusi, L., Prosperini, L., & Mura, G. (2021). Exergaming for Quality of Life in Persons Living with Chronic Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 13(7), 756–780. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12444>.
- Curtze, C., Nutt, J. G., Carlson-Kuhta, P., Mancini, M., & Horak, F. B. (2015). Levodopa Is a Double-Edged Sword for Balance and Gait in People With Parkinson's Disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(10), 1361–1370. <https://doi.org/10.1002/mds.26269>.
- Das, J., Vitorio, R., Butterfield, A., Morris, R., Graham, L., Barry, G., McDonald, C., Walker, R., Mancini, M., & Stuart, S. (2022). Visual Cues for Turning in Parkinson's Disease. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 22(18), 6746. <https://doi.org/10.3390/s22186746>.
- David, F. J., Robichaud, J. A., Vaillancourt, D. E., Poon, C., Kohrt, W. M., Comella, C. L., & Corcos, D. M. (2016). Progressive resistance exercise restores some properties of the triphasic EMG pattern and improves bradykinesia: the PRET-PD randomized clinical trial. *Journal of Neurophysiology*, 116(5), 2298–2311. <http://doi.org/10.1152/jn.01067.2015>.
- Davis, J. C., Bryan, S., Marra, C. A., Sharma, D., Chan, A., Beattie, B. L., Graf, P., & Liu-Ambrose, T. (2013). An economic evaluation of resistance training and aerobic training versus balance and toning exercises in older adults with mild cognitive impairment. *PloS one*, 8(5), e63031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063031>.
- Dawson, N.T. (2015). Examining the effects of a moderate-intensity home-based functional exercise intervention on cognition and function in individuals with dementia. Cleveland, OH: Cleveland State University; 2016. [Dissertation].
- de Almeida, F. O., Santana, V., Corcos, D. M., Ugrinowitsch, C., & Silva-Batista, C. (2022). Effects of Endurance Training on Motor Signs of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 52(8), 1789–1815. <https://doi.org/10.1007/s40279-022-01650-x>.

de Graaf, D., de Vries, N. M., van de Zande, T., Schimmel, J. J. P., Shin, S., Kowahl, N., Barman, P., Kapur, R., Marks, W. J., Jr, van 't Hul, A., & Bloem, B. (2024). Measuring Physical Functioning Using Wearable Sensors in Parkinson Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (the Accuracy of Digital Assessment of Performance Trial Study): Protocol for a Prospective Observational Study. *JMIR research protocols*, 13, e55452. <https://doi.org/10.2196/55452>.

de Oliveira Silva, F., Ferreira, J. V., Plácido, J., Sant'Anna, P., Araújo, J., Marinho, V., Laks, J., & Camaz Deslandes, A. (2019). Three months of multimodal training contributes to mobility and executive function in elderly individuals with mild cognitive impairment, but not in those with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Maturitas*, 126, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.217>.

De Santis, K. K., & Kaplan, I. (2020). The motor and the non-motor outcomes of Nordic Walking in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of bodywork and movement therapies*, 24(2), 4–10. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.01.003>.

de Souto Barreto, P., Demougeot, L., Vellas, B., & Rolland, Y. (2018). Exercise Training for Preventing Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Clinically Meaningful Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-analysis. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(11), 1504–1511. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx234>.

Debû, B., De Oliveira Godeiro, C., Lino, J. C., & Moro, E. (2018). Managing Gait, Balance, and Posture in Parkinson's Disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 18(5), 23. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0828-4>.

del Olmo, M. F., & Cudeiro, J. (2005). Temporal variability of gait in Parkinson disease: effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues. *Parkinsonism & related disorders*, 11(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2004.09.002>.

Delval, A., Moreau, C., Bleuse, S., Tard, C., Ryckewaert, G., Devos, D., & Defebvre, L. (2014). Auditory cueing of gait initiation in Parkinson's disease patients with freezing of gait. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(8), 1675–1681. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.12.101>.

di Biase, L., Di Santo, A., Caminiti, M. L., De Liso, A., Shah, S. A., Ricci, L., & Di Lazzaro, V. (2020). Gait Analysis in Parkinson's Disease: An Overview of the Most Accurate Markers for Diagnosis and Symptoms Monitoring. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 20(12), 3529. <https://doi.org/10.3390/s20123529>.

Dickson, D. W., Braak, H., Duda, J. E., Duyckaerts, C., Gasser, T., Halliday, G. M., Hardy, J., Leverenz, J. B., Del Tredici, K., Wszolek, Z. K., & Litvan, I. (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet. Neurology*, 8(12), 1150–1157. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8).

Dirkx, M.F., Zach, H., Bloem, B.R., Hallett, M. & Helmich, R.C. (2018). The nature of postural tremor in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;90:e1095-e1103. [PMID: 29476038]

Dockx, K., Bekkers, E. M., Van den Bergh, V., Ginis, P., Rochester, L., Hausdorff, J. M., Mirelman, A., & Nieuwboer, A. (2016). Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *The Cochrane*

database of systematic reviews, 12(12), CD010760.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010760.pub2>.

Doya K. (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current opinion in neurobiology*, 10(6), 732–739. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(00\)00153-7](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(00)00153-7).

Dutilh, G., Kryptos, A. M., & Wagenmakers, E. J. (2011). Task-related versus stimulus-specific practice. *Experimental Psychology*, 58(6), 434–442. DOI: <https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000111>

Dutilh, G., Vandekerckhove, J., Tuerlinckx, F., & Wagenmakers, E. J. (2009). A diffusion model decomposition of the practice effect. *Psychonomic Bulletin & Review*, 16(6), 1026–1036. DOI: <https://doi.org/10.3758/16.6.1026>.

Dutta, C. & Hadley, E.C. (1995). The significance of sarcopenia in old age. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 1995; 50:1Y4.

Edwards, J. D., Fausto, B. A., Tetlow, A. M., Corona, R. T., & Valdes, E. G. (2018). Systematic review and meta-analyses of useful field of view cognitive training. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 72–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.004>.

Edwards, J. D., Xu, H., Clark, D. O., Guey, L. T., Ross, L. A., & Unverzagt, F. W. (2017). Speed of processing training results in lower risk of dementia. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 3(4), 603–611. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.09.002>.

Edwards, J.D. (2017). The importance of identifying early changes in Cardiac structure and function for the Prevention of Cognitive Impairment and Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(1):285–8.

Eggermont, L. H., Swaab, D. F., Hol, E. M., & Scherder, E. J. (2009). Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(7), 802–804. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158444>.

Ehringer, H. & Hornykiewicz, O. (1960). *Klinische Wochenschrift*, 38, 1236–1239. <https://doi.org/10.1007/BF01485901>.

Ellis, T., de Goede, C. J., Feldman, R. G., Wolters, E. C., Kwakkel, G., & Wagenaar, R. C. (2005). Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(4), 626–632. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.08.008>.

Elsworth J. D. (2020). Parkinson's disease treatment: past, present, and future. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 127(5), 785–791. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02167-1>.

Emmerson, K. B., Harding, K. E., & Taylor, N. F. (2019). Providing exercise instructions using multimedia may improve adherence but not patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 33(4), 607–618. <https://doi.org/10.1177/0269215518819706>.

Ernst, M., Folkerts, A. K., Gollan, R., Lieker, E., Caro-Valenzuela, J., Adams, A., Cryns, N., Monsef, I., Dresen, A., Roheger, M., Eggers, C., Skoetz, N., & Kalbe, E. (2023). Physical exercise for people

with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. The Cochrane database of systematic reviews, 1(1), CD013856. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013856.pub2>.

Esquirol, É. (1838). *Des Maladies Mentales Considérées Sous les Rapports Médical, Hygiénique et Médico-Légal*, vol. 1. Paris, Jean-Baptiste Baillière. ISBN: 978-1019385975.

Esteban-Cornejo, I., Ho, F. K., Petermann-Rocha, F., Lyall, D. M., Martinez-Gomez, D., Cabanas-Sánchez, V., Ortega, F. B., Hillman, C. H., Gill, J. M. R., Quinn, T. J., Sattar, N., Pell, J. P., Gray, S. R., & Celis-Morales, C. (2022). Handgrip strength and all-cause dementia incidence and mortality: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 13(3), 1514–1525. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12857>.

Falvo, M. J., Schilling, B. K., & Earhart, G. M. (2008). Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 23(1), 1–11. <http://doi.org/10.1002/mds.21690>.

Fernández del Olmo, M. A., Sanchez-Molina, J.A., Morenilla, L., Gómez-Varela, J., Fernández-Lago H., Bello, O., & Santos-García, D. (2018). Aerobic and resistance exercises in parkinson's disease: a narrative review. *European Journal of Human Movement*, 2018: 41, 149-174.

Fereshtehnejad, S. M., Romenets, S. R., Anang, J. B., Latreille, V., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2015). New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA neurology*, 72(8), 863–873. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0703>.

Fernández del Olmo, M. A. (2001). *Efectos De Un Programa De Intervención Basado En La Imposición De Ritmos Sonoros En Pacientes Con La Enfermedad De Parkinson*. Universidad de A Coruña. NEUROcom. Grupo de Neurociencia y Control Motor.

Fernández-Del-Olmo, M., Bello, O., Lopez-Alonso, V., Andrés Sanchez, J., Santos-García, D., & Valls-Solé, J. (2012). The effects of auditory startle and nonstartle stimuli on step initiation in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 27(12), 1570–1573. <https://doi.org/10.1002/mds.25168>.

Fatarone-Singh, M. A., Gates, N., Saigal, N., Wilson, G. C., Meiklejohn, J., Brodaty, H., Wen, W., Singh, N., Baune, B. T., Suo, C., Baker, M. K., Foroughi, N., Wang, Y., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. (2014). The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study—resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, 15(12), 873–880. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.09.010>

Fietzek, U. M., Schroeteler, F. E., Ziegler, K., Zwosta, J., & Ceballos-Baumann, A. O. (2014). Randomized cross-over trial to investigate the efficacy of a two-week physiotherapy programme with repetitive exercises of cueing to reduce the severity of freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Clinical rehabilitation*, 28(9), 902–911. <https://doi.org/10.1177/0269215514527299>.

Fitzgerald, S.J. & Blair, S. (2004). Muscular fitness and all-cause mortality: prospective observations. *J. Phys. Act. Health*. 2004; 1:17Y8.

- Flack, K.D., Davy, K.P., Hulver, M.W., Winett, R.A., Frisard, M.I., Davy, B.M. (2011). Aging, resistance training, and diabetes prevention. *J Aging Res.* 2010 Dec 15;2011:127315. doi: 10.4061/2011/127315. PMID: 21197110; PMCID: PMC3010636.
- Fleg J. L. (2012). Aerobic exercise in the elderly: a key to successful aging. *Discovery medicine*, 13(70), 223–228.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- Fonte, C., Smania, N., Pedrinolla, A., Munari, D., Gandolfi, M., Picelli, A., Varalta, V., Benetti, M. V., Brugnera, A., Federico, A., Muti, E., Tamburin, S., Schena, F., & Venturelli, M. (2019). Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging*, 11(10), 3138–3155. <https://doi.org/10.18632/aging.101970>.
- Foster, E. R., Bedekar, M., & Tickle-Degnen, L. (2014). Systematic review of the effectiveness of occupational therapy-related interventions for people with Parkinson's disease. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association*, 68(1), 39–49. <https://doi.org/10.5014/ajot.2014.008706>.
- Fragala, M. S., Cadore, E. L., Dorgo, S., Izquierdo, M., Kraemer, W. J., Peterson, M. D., & Ryan, E. D. (2019). Resistance Training for Older Adults: Position Statement From the National Strength and Conditioning Association. *Journal of strength and conditioning research*, 33(8), 2019–2052. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003230>.
- Francelle, L., & Mazzulli, J. R. (2022). Neuroinflammation in Gaucher disease, neuronal ceroid lipofuscinosis, and commonalities with Parkinson's disease. *Brain research*, 1780, 147798. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147798>.
- Francis, P. T., & Perry, E. K. (2007). Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22 Suppl 17, S351–S357. <https://doi.org/10.1002/mds.21683>.
- Frazzitta, G., Bertotti, G., Riboldazzi, G., Turla, M., Uccellini, D., Boveri, N., Guaglio, G., Perini, M., Comi, C., Balbi, P., & Maestri, R. (2012a). Effectiveness of intensive inpatient rehabilitation treatment on disease progression in parkinsonian patients: a randomized controlled trial with 1-year follow-up. *Neurorehabilitation and neural repair*, 26(2), 144–150. <https://doi.org/10.1177/1545968311416990>.
- Frazzitta, G., Maestri, R., Uccellini, D., Bertotti, G., & Abelli, P. (2009). Rehabilitation treatment of gait in patients with Parkinson's disease with freezing: a comparison between two physical therapy protocols using visual and auditory cues with or without treadmill training. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(8), 1139–1143. <https://doi.org/10.1002/mds.22491>.
- Frazzitta, G., Pezzoli, G., Bertotti, G., & Maestri, R. (2012b). Asymmetry and freezing of gait in parkinsonian patients. *Journal of neurology*, 260(1), 71–76. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6585-4>.
- Free, C., Phillips, G., Galli, L., Watson, L., Felix, L., Edwards, P., Patel, V., & Haines, A. (2013). The effectiveness of mobile-health technology-based health behaviour change or disease

management interventions for health care consumers: a systematic review. *PLoS medicine*, 10(1), e1001362. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001362>.

Frontera, W. R., Hughes, V. A., Fielding, R. A., Fiatarone, M. A., Evans, W. J., & Roubenoff, R. (2000). Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 88(4), 1321–1326. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.4.1321>.

Gale, S. A., Acar, D., & Daffner, K. R. (2018). Dementia. *The American journal of medicine*, 131(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.022>.

Gallea, C., Ewencyk, C., Degos, B., Welter, M. L., Grabli, D., Leu-Semenescu, S., Valabregue, R., Berroir, P., Yahia-Cherif, L., Bertasi, E., Fernandez-Vidal, S., Bardinnet, E., Roze, E., Benali, H., Poupon, C., François, C., Arnulf, I., Lehéry, S., & Vidailhet, M. (2017). Pedunculopontine network dysfunction in Parkinson's disease with postural control and sleep disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(5), 693–704. <https://doi.org/10.1002/mds.26923>.

Galna, B., Lord, S., Burn, D. J., & Rochester, L. (2015). Progression of gait dysfunction in incident Parkinson's disease: impact of medication and phenotype. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(3), 359–367. <https://doi.org/10.1002/mds.26110>.

Gamborg, M., Hvid, L. G., Dalgas, U., & Langeskov-Christensen, M. (2022). Parkinson's disease and intensive exercise therapy - An updated systematic review and meta-analysis. *Acta neurologica Scandinavica*, 145(5), 504–528. <https://doi.org/10.1111/ane.13579>.

García-Bravo, S., Cuesta-Gómez, A., Campuzano-Ruiz, R., López-Navas, M. J., Domínguez-Paniagua, J., Araújo-Narváez, A., Barreñada-Copete, E., García-Bravo, C., Flórez-García, M. T., Botas-Rodríguez, J., & Cano-de-la-Cuerda, R. (2021). Virtual reality and video games in cardiac rehabilitation programs. A systematic review. *Disability and rehabilitation*, 43(4), 448–457. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1631892>.

Gatz, M., Reynolds, C. A., Finkel, D., Pedersen, N. L., & Walters, E. (2010). Dementia in Swedish twins: predicting incident cases. *Behavior genetics*, 40(6), 768–775. <https://doi.org/10.1007/s10519-010-9407-4>.

GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators (2024). Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet. Neurology*, 23(4), 344–381. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3).

Gellerstedt, N. (1933). Towards knowledge of brain changes during normal age involution. Inaug. Diss, Uppsala Läkareförenings Förhandlingar NF, 1933.

Ghouchan Nezhad Noor Nia, R., Arzehgar, A., Dehdeleh, V., & Eslami, S. (2023). Telemedicine Based on Human Activity Recognition in Elderly Healthcare. *Studies in health technology and informatics*, 302, 987–991. <https://doi.org/10.3233/SHTI230323>.

Giallauria, F.; Cittadini, A.; Smart, N.A. & Vigorito, C. (2018). Resistance training and sarcopenia. *Monaldi. Arch. Chest Dis*. 2016, 84, 738.

Gillespie, L. D., Robertson, M. C., Gillespie, W. J., Sherrington, C., Gates, S., Clemson, L. M., & Lamb, S. E. (2012). Interventions for preventing falls in older people living in the community. *The*

Cochrane database of systematic reviews, 2012(9), CD007146.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007146.pub3>.

Ginis, P., Nackaerts, E., Nieuwboer, A., & Heremans, E. (2018). Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: A narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 61(6), 407–413.
<https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.08.002>.

Glauber R. (2022). Rural depopulation and the rural-urban gap in cognitive functioning among older adults. *The Journal of rural health : official journal of the American Rural Health Association and the National Rural Health Care Association*, 38(4), 696–704.
<https://doi.org/10.1111/jrh.12650>.

Gnarra, O., Wulf, M. A., Schäfer, C., Nef, T., & Bassetti, C. L. A. (2023). Rapid eye movement sleep behavior disorder: a narrative review from a technological perspective. *Sleep*, 46(6), zsad030.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsad030>.

Goedert, M., Spillantini, M. G., Del Tredici, K., & Braak, H. (2013). 100 years of Lewy pathology. *Nature reviews. Neurology*, 9(1), 13–24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.242>.

Goetz, C. G., Leurgans, S., Hinson, V. K., Blasucci, L. M., Zimmerman, J., Fan, W., Nguyen, T., & Hsu, A. (2008). Evaluating Parkinson's disease patients at home: utility of self-videotaping for objective motor, dyskinesia, and ON-OFF assessments. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(10), 1479–1482. <https://doi.org/10.1002/mds.22127>.

Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force (2008). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23(15), 2129–2170. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>.

Gogniat, M. A., Robinson, T. L., & Miller, L. S. (2021). Exercise interventions do not impact brain volume change in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of aging*, 101, 230–246. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.025>.

Goker-Alpan, O., Stubblefield, B. K., Giasson, B. I. & Sidransky E. (2010). Glucocerebrosidase is present in α -synuclein inclusions in Lewy body disorders. *Acta Neuropathol.* 120, 641–649.

Golding, L., Myers, C.R. & Sinning, W. (1989). *Y's Way to Physical Fitness: The Complete Guide to Fitness Testing and Instruction*. 3rd ed. USA: YMCA of the USA; 1989. 191 p.

Goldman, J. G., & Sieg, E. (2020). Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson Disease. *Clinics in geriatric medicine*, 36(2), 365–377. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.01.001>.

Goldman, J. G., Williams-Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E., & Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 29(5), 608–621. <https://doi.org/10.1002/mds.25866>.

Gómez-González, J., Martín-Casas, P., & Cano-de-la-Cuerda, R. (2019). Effects of auditory cues on gait initiation and turning in patients with Parkinson's disease. *Efectos de los estímulos*

auditivos en la fase de iniciación de la marcha y de giro en pacientes con enfermedad de Parkinson. *Neurologia*, 34(6), 396–407. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.008>.

Gosselink, R. (2023). Appraisal of Clinical Practice Guideline from the American Physical Therapy Association (APTA): Physical therapist management of Parkinson disease. *Journal of physiotherapy*, 69(1), 60. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2022.11.002>.

Gray, S. L., Anderson, M. L., Hubbard, R. A., LaCroix, A., Crane, P. K., McCormick, W., Bowen, J. D., McCurry, S. M., & Larson, E. B. (2013). Frailty and incident dementia. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 68(9), 1083–1090. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt013>.

Greblo Jurakic, Z., Krizanac, V., Sarabon, N., & Markovic, G. (2017). Effects of feedback-based balance and core resistance training vs. Pilates training on cognitive functions in older women with mild cognitive impairment: a pilot randomized controlled trial. *Aging clinical and experimental research*, 29(6), 1295–1298. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0740-9>.

Greiwe, J. S., Kaminsky, L. A., Whaley, M. H., & Dwyer, G. B. (1995). Evaluation of the ACSM submaximal ergometer test for estimating VO₂max. *Medicine and science in sports and exercise*, 27(9), 1315–1320.

Grgic, J., Garofolini, A., Orazem, J., Sabol, F., Schoenfeld, B. J., & Pedisic, Z. (2020). Effects of Resistance Training on Muscle Size and Strength in Very Elderly Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Sports Medicine*. doi:10.1007/s40279-020-01331-7

Groom, L. L., McCarthy, M. M., Stimpfel, A. W., & Brody, A. A. (2021). Telemedicine and Telehealth in Nursing Homes: An Integrative Review. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(9), 1784–1801.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.02.037>.

Gu, R., Gao, Y., Zhang, C., Liu, X. & Sun, Z. (2021). Effect of Tai Chi on Cognitive Function among Older Adults with Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Aug 5;2021:6679153. doi: 10.1155/2021/6679153. PMID: 34394392; PMCID: PMC8360724.

Güntürkün, O., Ströckens, F., & Ocklenburg, S. (2020). Brain Lateralization: A Comparative Perspective. *Physiological reviews*, 100(3), 1019–1063. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2019>.

Guttman, M., Slaughter, P. M., Theriault, M. E., DeBoer, D. P., & Naylor, C. D. (2003). Burden of parkinsonism: a population-based study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 18(3), 313–319. <https://doi.org/10.1002/mds.10333>.

Halpert, B.P. (1983). Development of the term “senility” as a medical diagnosis. *Minn Med* 1983; 66: 421–424.

Hamdy, S., Rothwell, J. C., Aziz, Q., Singh, K. D., & Thompson, D. G. (1998). Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nature neuroscience*, 1(1), 64–68. <https://doi.org/10.1038/264>.

Hamer, M. & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009;39:3–11.

- Han, C., Sun, W., Zhang, D., Xi, X., Zhang, R. & Gong, W. (2023). Effects of different aerobic exercises on the global cognitive function of the elderly with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2023 Jun 30;13(6):e067293. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067293. PMID: 37399446; PMCID: PMC10314475.
- Hanagasi, H., Tufekcioglu, Z. & Emre, M. (2017). Dementia in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 374 (26-31). ISSN 0022-510X. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012>.
- Hawley-Hague, H., Horne, M., Skelton, D. A., & Todd, C. (2016). Review of how we should define (and measure) adherence in studies examining older adults' participation in exercise classes. *BMJ open*, 6(6), e011560. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011560>.
- Hayes M. T. (2019). Parkinson's Disease and Parkinsonism. *The American journal of medicine*, 132(7), 802–807. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>.
- Healy, D. G., Falchi, M., O'Sullivan, S. S., Bonifati, V., Durr, A., Bressman, S., Brice, A., Aasly, J., Zabetian, C. P., Goldwurm, S., Ferreira, J. J., Tolosa, E., Kay, D. M., Klein, C., Williams, D. R., Marras, C., Lang, A. E., Wszolek, Z. K., Berciano, J., Schapira, A. H., & International LRRK2 Consortium (2008). Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *The Lancet. Neurology*, 7(7), 583–590. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70117-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70117-0).
- Herman, T., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). Properties of the 'timed up and go' test: more than meets the eye. *Gerontology*, 57(3), 203–210. <https://doi.org/10.1159/000314963>.
- Herold, F., Müller, P., Gronwald, T., & Müller, N. G. (2019). Dose-Response Matters! - A Perspective on the Exercise Prescription in Exercise-Cognition Research. *Frontiers in psychology*, 10, 2338. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02338>.
- Hill, K. D., Hunter, S. W., Batchelor, F. A., Cavalheri, V., & Burton, E. (2015). Individualized home-based exercise programs for older people to reduce falls and improve physical performance: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 82(1), 72–84. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.005>.
- Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*, 57(10 Suppl 3), S11-26 (2001).
- Hoffmann, K., Sobol, N. A., Frederiksen, K. S., Beyer, N., Vogel, A., Vestergaard, K., Brændgaard, H., Gottrup, H., Lolk, A., Wermuth, L., Jacobsen, S., Laugesen, L. P., Gergelyffy, R. G., Høgh, P., Bjerregaard, E., Andersen, B. B., Siersma, V., Johannsen, P., Cotman, C. W., Waldemar, G., ... Hasselbalch, S. G. (2016). Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 50(2), 443–453. <https://doi.org/10.3233/JAD-150817>.
- Holthoff, V.A., Marschner, K., Scharf, M., Steding, J., Meyer, S., Koch & R., Donix, M. (2015). Effects of physical activity training in patients with Alzheimer's dementia: results of a pilot RCT study. *PLoS One*. 2015 Apr 17;10(4):e0121478. doi: 10.1371/journal.pone.0121478. PMID: 25884637; PMCID: PMC4401690.
- Homayoun, H. (2018). Parkinson Disease. *Annals of Internal Medicine*, 169(5), ITC33–. doi:10.7326/AITC201809040.

- Hong, J. Y., Lee, Y., Sunwoo, M. K., Sohn, Y. H., & Lee, P. H. (2018). Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Journal of clinical neurology* (Seoul, Korea), 14(1), 16–21. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.1.16>.
- Hong, S.G., Kim, J.H., Jun, T.W. (2018). Effects of 12-week resistance exercise on electroencephalogram patterns and cognitive function in the elderly with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Clin J Sport Med* 2018;28:500–8.
- Hoogland, J., Boel, J. A., de Bie, R. M. A., Geskus, R. B., Schmand, B. A., Dalrymple-Alford, J. C., Marras, C., Adler, C. H., Goldman, J. G., Tröster, A. I., Burn, D. J., Litvan, I., Geurtsen, G. J., & MDS Study Group “Validation of Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease” (2017). Mild cognitive impairment as a risk factor for Parkinson's disease dementia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(7), 1056–1065. <https://doi.org/10.1002/mds.27002>.
- Hortobágyi, T., Granacher, U., Fernandez-Del-Olmo, M., Howatson, G., Manca, A., Deriu, F., Taube, W., Gruber, M., Márquez, G., Lundbye-Jensen, J., & Colomer-Poveda, D. (2021). Functional relevance of resistance training-induced neuroplasticity in health and disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 122, 79–91. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.019>.
- Huang, G., Gibson, C. A., Tran, Z. V., & Osness, W. H. (2005). Controlled endurance exercise training and VO₂max changes in older adults: a meta-analysis. *Preventive cardiology*, 8(4), 217–225. <https://doi.org/10.1111/j.0197-3118.2005.04324.x>.
- Huang, X., Li, B., Yu, F., Zhou, J., Wan, Q. & Chang, H. (2020). Path analysis from physical activity to quality of life among dementia patients: A dual-path mediating model. *J Adv Nurs* 2020;76:546–54
- Huang, X., Zhao, X., Lia, B., Cai, Y., Zhang, S., Wan, Q., & Yu, F. (2022). Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*
- Hughes, K. J., Salmon, N., Galvin, R., Casey, B., & Clifford, A. M. (2019). Interventions to improve adherence to exercise therapy for falls prevention in community-dwelling older adults: systematic review and meta-analysis. *Age and ageing*, 48(2), 185–195. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy164>.
- Hulbert, S., Ashburn, A., Robert, L., & Verheyden, G. (2015). A narrative review of turning deficits in people with Parkinson's disease. *Disability and rehabilitation*, 37(15), 1382–1389. <https://doi.org/10.3109/09638288.2014.961661>.
- Hurley, B.F., Hanson, E.D. & Sheaff, A.K. (2011). Strength training as a countermeasure to aging muscle and chronic disease. *Sports Med*. 2011; 41:289Y306.
- Hyeong-dong, K. (2007). Effects of auditory cues on gait initiation inpatients with Parkinson's disease: a preliminary study. *PhysTher*. 2007;14:44—9.51.
- Instituto Shakespeare (2005). William Shakespear: El Rey Lear. Ediciones Cátedra. Letras Universales. ISBN: 9788437605968.

Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J.L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sánchez-Valle, R., Lladó, A., Gaig, C. & Santamaría, J. (2014) Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014 Feb 26;9(2):e89741. doi: 10.1371/journal.pone.0089741. PMID: 24587002; PMCID: PMC3935943.

Isaacson, R. S., Hristov, H., Saif, N., Hackett, K., Hendrix, S., Melendez, J., Safdieh, J., Fink, M., Thambisetty, M., Sadek, G., Bellara, S., Lee, P., Berkowitz, C., Rahman, A., Meléndez-Cabrero, J., Caesar, E., Cohen, R., Lu, P. L., Dickson, S. P., Hwang, M. J., Scheyer, O., Mureb, M., Schelke, M. W., Niotis, K., Greer, C. E., Attia, P., Mosconi, L., & Krikorian, R. (2019). Individualized clinical management of patients at risk for Alzheimer's dementia. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 15(12), 1588–1602. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.08.198>.

Iyengar, B.K.S. (1966). *Light on Yoga*. New York, NY: Schocken Books; 1966.

Izquierdo, M., Merchant, R. A., Morley, J. E., Anker, S. D., Aprahamian, I., Arai, H., Aubertin-Leheudre, M., Bernabei, R., Cadore, E. L., Cesari, M., Chen, L. K., de Souto Barreto, P., Duque, G., Ferrucci, L., Fielding, R. A., García-Hermoso, A., Gutiérrez-Robledo, L. M., Harridge, S. D. R., Kirk, B., Kritchevsky, S., ... Fiatarone Singh, M. (2021). International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *The journal of nutrition, health & aging*, 25(7), 824–853. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1665-8>.

Jahanshahi, M., & Marsden, C.D. (1998). *Parkinson's Disease, A Self-help for Patients and their Carers*. Souvier Press Ltd. London.

Jankovic, J., Bressman, S., Dauer, W., & Kang, U. J. (2015). Clinical and scientific perspectives on movement disorders: Stanley Fahn's contributions. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 30(14), 1862–1869. <https://doi.org/10.1002/mds.26445>.

Jansons, P. S., Haines, T. P., & O'Brien, L. (2017). Interventions to achieve ongoing exercise adherence for adults with chronic health conditions who have completed a supervised exercise program: systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 31(4), 465–477. <https://doi.org/10.1177/0269215516653995>.

Jasim, N., Balakrishnan, D., Zhang, H., Steiner-Lim, G. Z., Karamacoska, D., & Yang, G. Y. (2023). Effects and mechanisms of Tai Chi on mild cognitive impairment and early-stage dementia: a scoping review. *Systematic reviews*, 12(1), 200. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02358-3>.

Jia, F., Fellner, A., & Kumar, K. R. (2022). Monogenic Parkinson's Disease: Genotype, Phenotype, Pathophysiology, and Genetic Testing. *Genes*, 13(3), 471. <https://doi.org/10.3390/genes13030471>.

Jin, X., Wang, L., Liu, S., Zhu, L., Loprinzi, P. D., & Fan, X. (2019). The Impact of Mind-body Exercises on Motor Function, Depressive Symptoms, and Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*, 17(1), 31. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010031>.

Johnston, C. A., Moreno, J. P., Hernandez, D. C., Link, B. A., Chen, T. A., Wojtanowski, A. C., Foster, G. D., & Foreyt, J. P. (2019). Levels of adherence needed to achieve significant weight loss. *International journal of obesity (2005)*, 43(1), 125–131. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0226-7>.

Jones, M., Morris, J., & Deruyter, F. (2018). Mobile Healthcare and People with Disabilities: Current State and Future Needs. *International journal of environmental research and public health*, 15(3), 515. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030515>.

Jost, S. T., Kaldenbach, M. A., Antonini, A., Martinez-Martin, P., Timmermann, L., Odin, P., Katzenschlager, R., Borgohain, R., Fasano, A., Stocchi, F., Hattori, N., Kukkle, P. L., Rodríguez-Violante, M., Falup-Pecurariu, C., Schade, S., Petry-Schmelzer, J. N., Metta, V., Weintraub, D., Deuschl, G., Espay, A. J., ... International Parkinson and Movement Disorders Society Non-Motor Parkinson Disease Study Group (2023). Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 38(7), 1236–1252. <https://doi.org/10.1002/mds.29410>.

Julkunen, P., Kimiskidis, V. K., & Belardinelli, P. (2022). Bridging the gap: TMS-EEG from lab to clinic. *Journal of neuroscience methods*, 369, 109482. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2022.109482>.

Justin, B.N., Turek, M., Hakim, A.M. (2013). Heart Disease as a risk factor for Dementia. *Clin Epidemiol.* 2013; 5:135–45.

Kadivar, Z., Corcos, D. M., Foto, J., & Hondzinski, J. M. (2011). Effect of step training and rhythmic auditory stimulation on functional performance in Parkinson patients. *Neurorehabilitation and neural repair*, 25(7), 626–635. <https://doi.org/10.1177/1545968311401627>.

Kail, R., & Salthouse, T. A. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychologica*, 86(2–3), 199–225. DOI: [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(94\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0001-6918(94)90003-5).

Kaji R. (2001). Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *The journal of medical investigation : JMI*, 48(3-4), 142–146.

Kalia, L.V., Lang, A.E. (2015). Parkinson's disease. *Lancet.* 2015; 386:896-912. [PMID: 25904081].

Kalisch, T., Tegenthoff, M., & Dinse, H. R. (2008). Improvement of sensorimotor functions in old age by passive sensory stimulation. *Clinical interventions in aging*, 3(4), 673–690. <https://doi.org/10.2147/cia.s3174>.

Kang, S., Eum, S., Chang, Y., Koyanagi, A., Jacob, L., Smith, L., Shin, J. I., & Song, T. J. (2022). Burden of neurological diseases in Asia from 1990 to 2019: a systematic analysis using the Global Burden of Disease Study data. *BMJ open*, 12(9), e059548. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059548>.

Karssemeijer, E. G. A., Aaronson, J. A., Bossers, W. J. R., Donders, R., Olde Rikkert, M. G. M., & Kessels, R. P. C. (2019). The quest for synergy between physical exercise and cognitive stimulation via exergaming in people with dementia: a randomized controlled trial. *Alzheimer's research & therapy*, 11(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0454-z>.

Kasprzak, D.; Kaczmarek-Majer, K.; Rzeźniczak, J.; Klamecka-Pohl, K.; Ganowicz-Kaatz, T.; Słomczyński, M.; Budzianowski, J.; Pieszko, K.; Hiczkiewicz, J.; Tykarski, A. & Burchardt., P. (2023). Cognitive Impairment in Cardiovascular Patients after Myocardial Infarction: Prospective Clinical Study. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 4954. <https://doi.org/10.3390/jcm12154954>.

Kasuga, S., Crevecoeur, F., Cross, K. P., Balalaie, P., & Scott, S. H. (2022). Integration of proprioceptive and visual feedback during online control of reaching. *Journal of neurophysiology*, 127(2), 354–372. <https://doi.org/10.1152/jn.00639.2020>.

- Katzel, L. I., Sorkin, J. D., Macko, R. F., Smith, B., Ivey, F. M., & Shulman, L. M. (2011). Repeatability of aerobic capacity measurements in Parkinson disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(12), 2381–2387. <http://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31822432d4>.
- Kearney, J., & Brittain, J. S. (2021). Sensory Attenuation in Sport and Rehabilitation: Perspective from Research in Parkinson's Disease. *Brain sciences*, 11(5), 580. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050580>.
- Kemoun, G., Thibaud, M., Roumagne, N., Carette, P., Albinet, C., Toussaint, L., Paccalin, M., & Dugué, B. (2010). Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 29(2), 109–114. <https://doi.org/10.1159/000272435>.
- Kemp, J. M., & Powell, T. P. (1971). The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 262(845), 441–457. <https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0106>.
- Kim, D. J., Rodriguez-Salgado, A. M., Llibre-Rodriguez, J. J., Acosta, I., Sosa, A. L., Acosta, D., Jimenez-Velasquez, I. Z., Guerra, M., Salas, A., Jeyachandran, C., López-Contreras, R., Hesse, H., Tanner, C., Llibre-Guerra, J. J., & Prina, M. (2023). Burden of Parkinsonism and Parkinson's Disease on Health Service Use and Outcomes in Latin America. *Journal of Parkinson's disease*, 13(7), 1199–1211. <https://doi.org/10.3233/JPD-230114>.
- Kim, H.J., So, B., Choi, M., Kang, D. & Song, W. (2015) Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. *Exp Gerontol* 2015;70:11–7.
- Kim, O.Y. & Song J. (2018). The role of irisin in Alzheimer's disease. *J Clin Med* 2018;7:407. doi:10.3390/jcm7110407.
- Kivimäki, M., Batty, G. D., Pentti, J., Shipley, M. J., Sipilä, P. N., Nyberg, S. T., Suominen, S. B., Oksanen, T., Stenholm, S., Virtanen, M., Marmot, M. G., Singh-Manoux, A., Brunner, E. J., Lindbohm, J. V., Ferrie, J. E., & Vahtera, J. (2020). Association between socioeconomic status and the development of mental and physical health conditions in adulthood: a multi-cohort study. *The Lancet. Public health*, 5(3), e140–e149. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30248-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30248-8).
- Kivimäki, M., Singh-Manoux, A., Pentti, J., Sabia, S., Nyberg, S. T., Alfredsson, L., Goldberg, M., Knutsson, A., Koskenvuo, M., Koskinen, A., Kouvonen, A., Nordin, M., Oksanen, T., Strandberg, T., Suominen, S. B., Theorell, T., Vahtera, J., Väänänen, A., Virtanen, M., Westerholm, P., Westerlund, H., Zins, M., Seshadri, S., Batty, J., Sipilä, P. N., Shipley, M. J., Lindbohm, J. V., Ferrie, J. E., Jøkerla, M. & PD-Work consortium (2019). Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 365, l1495. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1495>
- Kluger, A., Gianutsos, J. G., Golomb, J., Ferris, S. H., George, A. E., Franssen, E., & Reisberg, B. (1997). Patterns of motor impairment in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 52B(1), P28–P39. <https://doi.org/10.1093/geronb/52b.1.p28>.
- Kones R. (2010). Parkinson's disease: mitochondrial molecular pathology, inflammation, statins, and therapeutic neuroprotective nutrition. *Nutrition in clinical practice : official publication of*

the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 25(4), 371–389.
<https://doi.org/10.1177/0884533610373932>.

Kosaka, K., & Manabe, Y. (2010). The first autopsied case of diffuse Lewy body disease (DLBD): re-examination by recent immunostaining methods: The 50th Anniversary of Japanese Society of Neuropathology. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 30(5), 458–462. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2010.01128.x>.

Koster, D. P., Higginson, C. I., MacDougall, E. E., Wheelock, V. L., & Sigvardt, K. A. (2015). Subjective Cognitive Complaints in Parkinson Disease Without Dementia: A Preliminary Study. *Applied neuropsychology. Adult*, 22(4), 287–292.
<https://doi.org/10.1080/23279095.2014.925902>.

Krause-Sorio, B., Siddarth, P., Kilpatrick, L., Milillo, M. M., Aguilar-Faustino, Y., Ercoli, L., Narr, K. L., Khalsa, D. S., & Lavretsky, H. (2022). Yoga Prevents Gray Matter Atrophy in Women at Risk for Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 87(2), 569–581. <https://doi.org/10.3233/JAD-215563>.

Kuan, Y. C., Huang, L. K., Wang, Y. H., Hu, C. J., Tseng, I. J., Chen, H. C., & Lin, L. F. (2021). Balance and gait performance in older adults with early-stage cognitive impairment. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 57(4), 560–567.
<https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06550-8>.

Kumru, H., Santamaria, J., Tolosa, E., & Iranzo, A. (2007). Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, 8(7-8), 779–783.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.02.005>.

Kwak, Y.S., Um, S.Y., Son, T.G. & Kim, D.J. (2008). Effect of regular exercise on senile dementia patients. *Int J Sports Med* 2008;29:471–4.

Lamb, S. E., Sheehan, B., Atherton, N., Nichols, V., Collins, H., Mistry, D., Dosanjh, S., Slowther, A. M., Khan, I., Petrou, S., Lall, R., & DAPA Trial Investigators (2018). Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 361, k1675.
<https://doi.org/10.1136/bmj.k1675>.

Landrigan, J. F., Bell, T., Crowe, M., Clay, O. J., & Mirman, D. (2020). Lifting cognition: a meta-analysis of effects of resistance exercise on cognition. *Psychological research*, 84(5), 1167–1183.
<https://doi.org/10.1007/s00426-019-01145-x>.

Langhammer, B., & Lindmark, B. (2014). General motor function assessment scale--reliability of a Norwegian version. *Disability and rehabilitation*, 36(20), 1704–1712.
<https://doi.org/10.3109/09638288.2013.868045>.

Langoni, C. D. S., Resende, T. L., Barcellos, A. B., Cecchele, B., da Rosa, J. N., Knob, M. S., Silva, T. D. N., Diogo, T. S., da Silva, I. G., & Schwanke, C. H. A. (2019). The effect of group exercises on balance, mobility, and depressive symptoms in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 33(3), 439–449.
<https://doi.org/10.1177/0269215518815218>.

Lau, B., Welter, M.L., Belaid, H., Fernandez Vidal, S., Bardinet, E., Grabli, D. & Karachi, C. (2015). The integrative role of the pedunculo-pontine nucleus in human gait. *Brain*. 2015 May;138(Pt

5):1284-96. doi: 10.1093/brain/awv047. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25765327; PMCID: PMC5963406.

Lederman, S. J., & Klatzky, R. L. (2004). Haptic identification of common objects: effects of constraining the manual exploration process. *Perception & psychophysics*, 66(4), 618–628. <https://doi.org/10.3758/bf03194906>.

Lee, D.Y. & Shin, S. (2022). Sarcopenia Is Associated with Metabolic Syndrome in Korean Adults Aged over 50 Years: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Env. Res. Pub. Health* 2022, 19, 1330.

Lee, E. Y., Cowan, N., Vogel, E. K., Rolan, T., Valle-Inclán, F., & Hackley, S. A. (2010). Visual working memory deficits in patients with Parkinson's disease are due to both reduced storage capacity and impaired ability to filter out irrelevant information. *Brain : a journal of neurology*, 133(9), 2677–2689. <https://doi.org/10.1093/brain/awq197>.

Lee, J. E., Shin, D. W., Jeong, S. M., Son, K. Y., Cho, B., Yoon, J. L., Park, B. J., Kwon, I. S., Lee, J., & Kim, S. (2018). Association Between Timed Up and Go Test and Future Dementia Onset. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(9), 1238–1243. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx261>.

Lee, J., Baik, S., Becker, T. D., & Cheon, J. H. (2022). Themes describing social isolation in family caregivers of people living with dementia: A scoping review. *Dementia (London, England)*, 21(2), 701–721. <https://doi.org/10.1177/14713012211056288>.

Lemstra, M., Bird, Y., Nwankwo, C., Rogers, M., & Moraros, J. (2016). Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient preference and adherence*, 10, 1547–1559. <https://doi.org/10.2147/PPA.S103649>.

LeWitt, P. A., & Fahn, S. (2016). Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology*, 86(14 Suppl 1), S3–S12. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002509>.

LeWitt, P., Ellenbogen, A., Burdick, D., Gunzler, S., Gil, R., Dhall, R., Banisadr, G., & D'Souza, R. (2023). Improving levodopa delivery: IPX203, a novel extended-release carbidopa-levodopa formulation. *Clinical parkinsonism & related disorders*, 8, 100197. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2023.100197>.

Lewy, F. (1912). Paralysis agitans. I. Pathologische anatomie. *Handbuch der Neurologie* 1912; 3: 920–958.

Li, B., Tang, H., He, G., Jin, Z., He, Y., Huang, P., He, N., & Chen, S. (2023). Tai Chi enhances cognitive training effects on delaying cognitive decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 19(1), 136–149. <https://doi.org/10.1002/alz.12658>.

Li, F., Harmer, P., Eckstrom, E., Fitzgerald, K., & Winters-Stone, K. (2023). Clinical Effectiveness of Cognitively Enhanced Tai Ji Quan Training on Global Cognition and Dual-Task Performance During Walking in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Self-Reported Memory Concerns : A Randomized Controlled Trial. *Annals of internal medicine*, 176(11), 1498–1507. <https://doi.org/10.7326/M23-1603>.

Li, X., He, J., Yun, J., & Qin, H. (2020). Lower Limb Resistance Training in Individuals With Parkinson's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized

Controlled Trials. *Frontiers in neurology*, 11, 591605. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.591605>.

Li, Y.I., Wong, G., Humphrey, J. & Raj, T. (2019). Prioritizing Parkinson's disease genes using population-scale transcriptomic data. *Nat Commun* 10:994. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08912-9>.

Li, Z., Wang, T., Liu, H., Jiang, Y., Wang, Z., & Zhuang, J. (2020). Dual-task training on gait, motor symptoms, and balance in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 34(11), 1355–1367. <https://doi.org/10.1177/0269215520941142>.

Liguori, S., Young, V. M., Arienti, C., Pollini, E., Patrini, M., Gimigliano, F., Negrini, S., & Kiekens, C. (2023). Overview of Cochrane systematic reviews for rehabilitation interventions in individuals with cerebral palsy: A mapping synthesis. *Developmental medicine and child neurology*, 65(10), 1280–1291. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15572>.

Lim, I., van Wegen, E., de Goede, C., Deutekom, M., Nieuwboer, A., Willems, A., Jones, D., Rochester, L., & Kwakkel, G. (2005). Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clinical rehabilitation*, 19(7), 695–713. <https://doi.org/10.1191/0269215505scr906oa>.

Lima, C. A., Ricci, N. A., Nogueira, E. C., & Perracini, M. R. (2018). The Berg Balance Scale as a clinical screening tool to predict fall risk in older adults: a systematic review. *Physiotherapy*, 104(4), 383–394. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2018.02.002>.

Lima, L. O., Scianni, A., & Rodrigues-de-Paula, F. (2013). Progressive resistance exercise improves strength and physical performance in people with mild to moderate Parkinson's disease: a systematic review. *Journal of physiotherapy*, 59(1), 7–13. [https://doi.org/10.1016/S1836-9553\(13\)70141-3](https://doi.org/10.1016/S1836-9553(13)70141-3).

Lin, F. L., Yeh, M. L., Lai, Y. H., Lin, K. C., Yu, C. J., & Chang, J. S. (2019). Two-month breathing-based walking improves anxiety, depression, dyspnoea and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled study. *Journal of clinical nursing*, 28(19-20), 3632–3640. <https://doi.org/10.1111/jocn.14960>.

Lin, Y., Chen, J., & Shen, B. (2017). Interactions Between Genetics, Lifestyle, and Environmental Factors for Healthcare. *Advances in experimental medicine and biology*, 1005, 167–191. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5717-5_8.

Lipardo, D. S., & Tsang, W. W. N. (2018). Falls prevention through physical and cognitive training (falls PACT) in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial protocol. *BMC geriatrics*, 18(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0868-2>.

Liu, C. C., & Watanabe, T. (2012). Accounting for speed-accuracy tradeoff in perceptual learning. *Vision Research*, 61, 107–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.visres.2011.09.007>.

Liu, H. H., Yeh, N. C., Wu, Y. F., Yang, Y. R., Wang, R. Y., & Cheng, F. Y. (2019). Effects of Tai Chi Exercise on Reducing Falls and Improving Balance Performance in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Parkinson's disease*, 2019, 9626934. <https://doi.org/10.1155/2019/9626934>.

Liu, Y., Liu, H., Lu, Y., Yin, X., Lu, W., Lian, X., Wang, K., Shi, C., Yao, Z., Chen, J. F., & Li, Z. (2023). Non-invasive auditory and visual stimulation attenuates α -Synuclein deposition and improves

motor and non-motor symptoms in PD mice. *Experimental neurology*, 364, 114396. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114396>.

Liu-Ambrose, T., Best, J. R., Davis, J. C., Eng, J. J., Lee, P. E., Jacova, C., Boyd, L. A., Brasher, P. M., Munkacsy, M., Cheung, W., & Hsiung, G. R. (2016). Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*, 87(20), 2082–2090. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003332>.

Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., Ritchie, V., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., Schneider, L. S., Selbæk, G., Teri, L., & Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet Commission*. July 30, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

Lopez, P., Pinto, R. S., Radaelli, R., Rech, A., Grazioli, R., Izquierdo, M., & Cadore, E. L. (2018). Benefits of resistance training in physically frail elderly: a systematic review. *Aging clinical and experimental research*, 30(8), 889–899. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0863-z>.

Lorenzo-García, P., Cavero-Redondo, I., Torres-Costoso, A. I., Guzmán-Pavón, M. J., Núñez de Arenas-Arroyo, S., & Álvarez-Bueno, C. (2021). Body Weight Support Gait Training for Patients With Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analyses. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(10), 2012–2021. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.02.016>.

Loued-Khenissi, L. & Preuschoff, K. (2015). Apathy and noradrenaline. *Current Opinion in Neurology*, 28 (4). DOI: 10.1097/WCO.0000000000000218.

Lourida, I., Hannon, E., Littlejohns, T. J., Langa, K. M., Hyppönen, E., Kuzma, E., & Llewellyn, D. J. (2019). Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia. *JAMA*, 322(5), 430–437. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9879> Neary, D., Snowden, J., Northen, B., & Goulding, P. (1988). Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51: 353–361. 44.

Lu, J., Sun, M., Liang, L., Feng, Y., Pan, X. & Liu, Y. (2016). Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A pilot randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 2016;11:9–16.

Lu, M., Zhao, Q., Poston, K. L., Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Shahid, M., Katz, M., Kouhsari, L. M., Schulman, K., Milstein, A., Niebles, J. C., Henderson, V. W., Fei-Fei, L., Pohl, K. M., & Adeli, E. (2021). Quantifying Parkinson's disease motor severity under uncertainty using MDS-UPDRS videos. *Medical image analysis*, 73, 102179. <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102179>.

Ludyga, S., Gerber, M., Pühse, U., Looser, V. N., & Kamijo, K. (2020). Systematic review and meta-analysis investigating moderators of long-term effects of exercise on cognition in healthy individuals. *Nature human behaviour*, 4(6), 603–612. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0851-8>.

Luquin, M. R., Scipioni, O., Vaamonde, J., Gershanik, O., & Obeso, J. A. (1992). Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: clinical and pharmacological classification. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 7(2), 117–124. <https://doi.org/10.1002/mds.870070204>.

Maaß, L., Freye, M., Pan, C. C., Dassow, H. H., Niess, J., & Jahnel, T. (2022). The Definitions of Health Apps and Medical Apps From the Perspective of Public Health and Law: Qualitative

Analysis of an Interdisciplinary Literature Overview. *JMIR mHealth and uHealth*, 10(10), e37980. <https://doi.org/10.2196/37980>.

Macerollo, A., Chen, J. C., Korlipara, P., Foltynie, T., Rothwell, J., Edwards, M. J., & Kilner, J. M. (2016). Dopaminergic treatment modulates sensory attenuation at the onset of the movement in Parkinson's disease: A test of a new framework for bradykinesia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 31(1), 143–146. <https://doi.org/10.1002/mds.26493>.

Macerollo, A., Limousin, P., Korlipara, P., Foltynie, T., Edwards, M. J., & Kilner, J. (2019). Dopaminergic Modulation of Sensory Attenuation in Parkinson's Disease: Is There an Underlying Modulation of Beta Power?. *Frontiers in neurology*, 10, 1001. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01001>.

Mackay, C. P., Kuys, S. S., & Brauer, S. G. (2017). The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural plasticity*, 2017, 4716197. <https://doi.org/10.1155/2017/4716197>.

Marcell, T.J. (2003). Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2003; 58:M911Y6.

Marin, T. S., Kourbelis, C., Foote, J., Newman, P., Brown, A., Daniel, M., Coffee, N. T., Nicholls, S. J., Ganesan, A., Versace, V. L., Beks, H., Haedtke, C. A., & Clark, R. A. (2019). Examining adherence to activity monitoring devices to improve physical activity in adults with cardiovascular disease: A systematic review. *European journal of preventive cardiology*, 26(4), 382–397. <https://doi.org/10.1177/2047487318805580>.

Marinus, N., Hansen, D., Feys, P., Meesen, R., Timmermans, A., & Spildooren, J. (2019). The Impact of Different Types of Exercise Training on Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Older Adults: A Meta-Analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 49(10), 1529–1546. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01148-z>.

Marquis, S., Moore, M. M., Howieson, D. B., Sexton, G., Payami, H., Kaye, J. A., & Camicioli, R. (2002). Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Archives of neurology*, 59(4), 601–606. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.4.601>.

Mason, A.R., Ziemann, A. & Finkbeiner, S. (2014). Targeting the low-hanging fruit of neurodegeneration. *Neurology*. 2014;83:1470-3. [PMID: 25313376].

Mavrommati, F., Collett, J., Franssen, M., Meaney, A., Sexton, C., Dennis-West, A., Betts, J. F., Izadi, H., Bogdanovic, M., Tims, M., Farmer, A., & Dawes, H. (2017). Exercise response in Parkinson's disease: insights from a cross-sectional comparison with sedentary controls and a per-protocol analysis of a randomised controlled trial. *BMJ open*, 7(12), e017194. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017194>.

Mavros, Y., Gates, N., Wilson, G. C., Jain, N., Meiklejohn, J., Brodaty, H., Wen, W., Singh, N., Baune, B. T., Suo, C., Baker, M. K., Froughi, N., Wang, Y., Sachdev, P. S., Valenzuela, M., & Fiatarone Singh, M. A. (2017). Mediation of Cognitive Function Improvements by Strength Gains After Resistance Training in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: Outcomes of the Study of Mental and Resistance Training. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(3), 550–559. <https://doi.org/10.1111/jgs.14542>.

- McCandless, P. J., Evans, B. J., Janssen, J., Selfe, J., Churchill, A., & Richards, J. (2016). Effect of three cueing devices for people with Parkinson's disease with gait initiation difficulties. *Gait & posture*, 44, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2015.11.006>.
- McCool, J., Dobson, R., Whittaker, R., & Paton, C. (2022). Mobile Health (mHealth) in Low- and Middle-Income Countries. *Annual review of public health*, 43, 525–539. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-052620-093850>.
- McDonnell, M. N., Rischbieth, B., Schammer, T. T., Seaforth, C., Shaw, A. J., & Phillips, A. C. (2018). Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)-BIG to improve motor function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical rehabilitation*, 32(5), 607–618. <https://doi.org/10.1177/0269215517734385>.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., ... Consortium on DLB (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863–1872. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1>.
- McMahon, L., McGrath, D., Blake, C., & Lennon, O. (2024). Responsiveness of respiratory function in Parkinson's Disease to an integrative exercise programme: A prospective cohort study. *PloS one*, 19(3), e0301433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301433>.
- McMaughan, D.J.; Oloruntoba, O. & Smith, M.L. (2020). Socioeconomic Status and Access to Healthcare: Interrelated Drivers for Healthy Aging. *Front. Public Health* 2020, 8, 231.
- McNab, F., & Klingberg, T. (2008). Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nature neuroscience*, 11(1), 103–107. <https://doi.org/10.1038/nn2024>.
- McNeely, M. E., & Earhart, G. M. (2011). The effects of medication on turning in people with Parkinson disease with and without freezing of gait. *Journal of Parkinson's disease*, 1(3), 259–270. <https://doi.org/10.3233/JPD-2011-11030>.
- Mehrholz, J., Kugler, J., Storch, A., Pohl, M., Elsner, B., & Hirsch, K. (2015). Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (8), CD007830. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007830.pub3>.
- Mehrholz, J., Kugler, J., Storch, A., Pohl, M., Hirsch, K., Elsner, B. (2015). Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 13;2015(9):CD007830. doi: 10.1002/14651858.CD007830.pub4. PMID: 26363646; PMCID: PMC9579750.
- Meldrum, K. (2023). How To Reduce Symptoms Through Exercise. *Parkinson's Place Iowa*.
- Menéndez-González, L., Izaguirre-Riesgo, A., Tranche-Iparraguirre, S., Montero-Rodríguez, Á. & Orts-Cortés, M.I. (2021). Prevalencia y factores asociados de fragilidad en adultos mayores de 70 años en la comunidad [Prevalence and associated factors of frailty in adults over 70 years in the community]. *Aten Primaria*. 2021 Dec;53(10):102128. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2021.102128. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560377; PMCID: PMC8473464.
- Meng, F., Yang, Y. & Jin, G. (2022). Research Progress on MRI for White Matter Hyperintensity of presumed vascular origin and cognitive impairment. *Front Neurol*. 2022;13:865920.

- Mifsud, N. G., Beesley, T., Watson, T. L., Elijah, R. B., Sharp, T. S., & Whitford, T. J. (2018). Attenuation of visual evoked responses to hand and saccade-initiated flashes. *Cognition*, 179, 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2018.06.005>.
- Miller, K. J., Suárez-Iglesias, D., Seijo-Martínez, M., & Ayán, C. (2020). Physiotherapy for freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Fisioterapia para la congelación de la marcha en la enfermedad de Parkinson: revisión sistemática y metaanálisis. Revista de neurología*, 70(5), 161–170. <https://doi.org/10.33588/rn.7005.2019417>.
- Miller, R. A., Thaut, M. H., McIntosh, G. C., & Rice, R. R. (1996). Components of EMG symmetry and variability in parkinsonian and healthy elderly gait. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 101(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00209-x](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00209-x).
- Ministerio de Inclusión, Seguridad Social y Migraciones; Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). Convenio Especial de Cuidadores no Profesionales de Personas en Situación de Dependencia. 2014. Available online: <https://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Trabajadores/Afiliacion/10547/10555/51635>.
- Mirelman, A., Bonato, P., Camicioli, R., Ellis, T. D., Giladi, N., Hamilton, J. L., Hass, C. J., Hausdorff, J. M., Pelosin, E., & Almeida, Q. J. (2019). Gait impairments in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 18(7), 697–708. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30044-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30044-4).
- Mittaz Hager, A. G., Mathieu, N., Lenoble-Hoskovec, C., Swanenburg, J., de Bie, R., & Hilfiker, R. (2019). Effects of three home-based exercise programmes regarding falls, quality of life and exercise-adherence in older adults at risk of falling: protocol for a randomized controlled trial. *BMC geriatrics*, 19(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-1021-y>.
- Modestino, E. J., Reinhofer, A., Blum, K., Amenechi, C., & O'Toole, P. (2018). Hoehn and Yahr staging of Parkinson's disease in relation to neuropsychological measures. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 23(7), 1370–1379. <https://doi.org/10.2741/4649>.
- Mollinedo Cardalda, I., López, A., & Cancela Carral, J. M. (2019). The effects of different types of physical exercise on physical and cognitive function in frail institutionalized older adults with mild to moderate cognitive impairment. A randomized controlled trial. *Archives of gerontology and geriatrics*, 83, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.05.003>.
- Moroni, F., Ammirati, E., Rocca, M.A., Filippi, M., Magnoni, M., Camici, P.G. (2018). Cardiovascular Disease and brain health: focus on white matter hyperintensities. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018;19:63–9.
- Morris, J. K., Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Van Sciver, A., Mahnken, J. D., Honea, R. A., Wilkins, H. M., Brooks, W. M., Billinger, S. A., Swerdlow, R. H., & Burns, J. M. (2017). Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PloS one*, 12(2), e0170547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170547>.
- Morris, M. E., Iansek, R., & Kirkwood, B. (2009). A randomized controlled trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 24(1), 64–71. <https://doi.org/10.1002/mds.22295>.
- Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1994). Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 57(12), 1532–1534. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.12.1532>.

- Morris, M. E., Iansek, R., Matyas, T. A., & Summers, J. J. (1996). Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain: a journal of neurology*, 119 (Pt 2), 551–568. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.551>.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 11), 2887–2897. <https://doi.org/10.1093/brain/awm211>.
- Myers, J., Kokkinos, P., & Nyelin, E. (2019). Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 11(7), 1652. <https://doi.org/10.3390/nu11071652>.
- Myers, R.H. (1940). Surgical procedure for postencephalitic tremor, with notes on the physiology of the premotor fibers. *Arch Neurol Psychiatry*. 1940; 44:445–459.
- Nagamatsu, L. S., Chan, A., Davis, J. C., Beattie, B. L., Graf, P., Voss, M. W., Sharma, D., & Liu-Ambrose, T. (2013). Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of aging research*, 2013, 861893. <https://doi.org/10.1155/2013/861893>.
- Nakajima, M., Schmitt, L. I., & Halassa, M. M. (2019). Prefrontal Cortex Regulates Sensory Filtering through a Basal Ganglia-to-Thalamus Pathway. *Neuron*, 103(3), 445–458.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.05.026>.
- Nalls, M. A., Pankratz, N., Lill, C. M., Do, C. B., Hernandez, D. G., Saad, M., DeStefano, A. L., Kara, E., Bras, J., Sharma, M., Schulte, C., Keller, M. F., Arepalli, S., Letson, C., Edsall, C., Stefansson, H., Liu, X., Pliner, H., Lee, J. H., Cheng, R., ... Singleton, A. B. (2014). Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature genetics*, 46(9), 989–993. <https://doi.org/10.1038/ng.3043>.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
- Neary, D., Snowden, J., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., Boone, K., Miller, B.L., Cummings, J. & Benson, D.F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–1554.
- Newton C. R. (2018). Global Burden of Pediatric Neurological Disorders. *Seminars in pediatric neurology*, 27, 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.03.002>.
- Ni, X., Liu, S., Lu, F., Shi, X., & Guo, X. (2014). Efficacy and safety of Tai Chi for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 9(6), e99377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099377>.
- Nielsen, A.R. & Pedersen, B.K. (2007). The biological roles of exercise-induced cytokines: IL-6, IL-8, and IL-15. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:833–9.
- Nieuwboer, A., Baker, K., Willems, A. M., Jones, D., Spildooren, J., Lim, I., Kwakkel, G., Van Wegen, E., & Rochester, L. (2009). The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and neural repair*, 23(8), 831–836. <https://doi.org/10.1177/1545968309337136>.

Nieuwboer, A., Kwakkel, G., Rochester, L., Jones, D., van Wegen, E., Willems, A. M., Chavret, F., Hetherington, V., Baker, K., & Lim, I. (2007). Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(2), 134–140. <https://doi.org/10.1136/jnnp.200X.097923>.

Niu, H., Alvarez-Alvarez, I., Guillen-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: a metaanalysis. *Neurologia* 2017;32:523–32.

Northey, J.M., Cherbuin, N., Pumpa, K.L., Smee, D.J. & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52: 154–60.

Nussbaum RL. Genetics of synucleinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;a024109. [PubMed: 28213435].

Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., Klein, C., ... Stoessl, A. J. (2017). Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 32(9), 1264–1310. <https://doi.org/10.1002/mds.27115>.

Oh, S. S., Kim, K. A., Kim, M., Oh, J., Chu, S. H., & Choi, J. (2021). Measurement of Digital Literacy Among Older Adults: Systematic Review. *Journal of medical Internet research*, 23(2), e26145. <https://doi.org/10.2196/26145>.

Okada, Y., Fukumoto, T., Takatori, K., Nagino, K., & Hiraoka, K. (2011). Variable initial swing side and prolonged double limb support represent abnormalities of the first three steps of gait initiation in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Frontiers in neurology*, 2, 85. <https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00085>.

Olanow C. W. (2015). Levodopa: effect on cell death and the natural history of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(1), 37–44. <https://doi.org/10.1002/mds.26119>.

Olson, M., Lockhart, T. E., & Lieberman, A. (2019). Motor Learning Deficits in Parkinson's Disease (PD) and Their Effect on Training Response in Gait and Balance: A Narrative Review. *Frontiers in neurology*, 10, 62. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00062>.

Organización Mundial de la Salud. (2017). Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025.

Osawa, Y., Abe, Y., Takayama, M., Oguma, Y., & Arai, Y. (2021). Physical activity and all-cause mortality and mediators of the association in the very old. *Experimental gerontology*, 150, 111374. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111374>.

Padala, K. P., Padala, P. R., Lensing, S. Y., Dennis, R. A., Bopp, M. M., Roberson, P. K., & Sullivan, D. H. (2017). Home-Based Exercise Program Improves Balance and Fear of Falling in Community-Dwelling Older Adults with Mild Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 59(2), 565–574. <https://doi.org/10.3233/JAD-170120>.

- Padilha, C., Souza, R., Grossl, F. S., Gauer, A. P. M., de Sá, C. A., & Rodrigues-Junior, S. A. (2023). Physical exercise and its effects on people with Parkinson's disease: Umbrella review. *PloS one*, 18(11), e0293826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0293826>.
- Parent, A., Sato, F., Wu, Y., Gauthier, J., Léves, M., & Parent, M. (2000). Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci.* [Supple]. 10: S20-S27
- Paisán-Ruiz, C., Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simón, J., van der Brug, M., López de Munain, A., Aparicio, S., Gil, A. M., Khan, N., Johnson, J., Martinez, J. R., Nicholl, D., Martí Carrera, I., Pena, A. S., de Silva, R., Lees, A., Martí-Massó, J. F., Pérez-Tur, J., Wood, N. W. & Singleton, A. B. (2004). Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*, 44(4), 595–600. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.10.023>.
- Parihar, R., Alterman, R., Papavassiliou, E., Tarsy, D. & Shih, L.C. (2015). Comparison of VIM and STN DBS for Parkinsonian Resting and Postural/Action Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015 Jul 6;5:321. doi: 10.7916/D81V5D35. PMID: 26196027; PMCID: PMC4502347.
- Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring levodopa. *Ann Neurol*. 1996; 39(1):37–45. [PubMed: 8572664].
- Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004; 351(24):2498–2508. [PubMed: 15590952].
- Parkinson, J. (1817). *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Whittingham and Rowland Sherwood, Neely and Jones;
- Pashler, H., & Baylis, G. C. (1991). Procedural learning: I. Locus of practice effects in speeded choice tasks. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 17(1), 20–32. DOI: <https://doi.org/10.1037/0278-7393.17.1.20>.
- Pastor, D., Ballester-Ferrer, J. A., Carbonell-Hernández, L., Baladzhava, S., & Cervello, E. (2022). Physical Exercise and Cognitive Function. *International journal of environmental research and public health*, 19(15), 9564. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159564>.
- Paul, S. S., Dibble, L. E., & Peterson, D. S. (2018). Motor learning in people with Parkinson's disease: Implications for fall prevention across the disease spectrum. *Gait & posture*, 61, 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.01.026>.
- Pavani, F., Venturini, M., Baruffaldi, F., Artesini, L., Bonfioli, F., Frau, G. N., & van Zoest, W. (2017). Spatial and non-spatial multisensory cueing in unilateral cochlear implant users. *Hearing research*, 344, 24–37. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.10.025>.
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25 Suppl 3, 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>.
- Pérez Palmer, N., Trejo Ortega, B., & Joshi, P. (2022). Cognitive Impairment in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *The Psychiatric clinics of North America*, 45(4), 639–661. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2022.07.010>.
- Perez-Lloret, S., & Barrantes, F. J. (2016). Deficits in cholinergic neurotransmission and their clinical correlates in Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's disease*, 2, 16001. <https://doi.org/10.1038/npjparkd.2016.1>.

- Peterson, D. S., & Horak, F. B. (2016). Effects of freezing of gait on postural motor learning in people with Parkinson's disease. *Neuroscience*, 334, 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.08.017>.
- Petrov, A. A., Van Horn, N. M., & Ratcliff, R. (2011). Dissociable perceptual-learning mechanisms revealed by diffusion-model analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 18(3), 490–497. DOI: <https://doi.org/10.3758/s13423-011-0079-8>.
- Petzinger, G. M., Fisher, B. E., McEwen, S., Beeler, J. A., Walsh, J. P., & Jakowec, M. W. (2013). Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 12(7), 716–726. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6).
- Phillips, S.M. (2007). Resistance exercise: good for more than just grandma and grandpa's muscles. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007; 32:1198Y205.
- Pinel, P. (1962). *A Treatise on Insanity (1806)*. Translation by Davis DD. New York, NY, Hafner Publishing.
- Pontifex, M.B.; McGowan, A.L.; Chandler, M.C.; Gwizdala, K.L.; Parks, A.C.; Fenn, K. & Kamijo, K. A. (2019). Primer on investigating the after effects of acute bouts of physical activity on cognition. *Psychol. Sport Exerc.* 2019, 40, 1–22.
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., Mas, N., Hofeneder, D., Brücke, T., Bayés, A., Wenzel, K., Infante, J., Zach, H., Pirker, W., Posada, I. J., Álvarez, R., Ispierto, L., De Fàbregues, O., Callén, A., Palasí, A., ... Tolosa, E. (2015). The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(2), 229–237. <https://doi.org/10.1002/mds.26077>.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>.
- Power, V. & Clifford, A.M. (2013) Characteristics of optimum falls prevention exercise programmes for community-dwelling older adults using the FITT principle. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2013;10:95–106.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W. & Ferri, C.P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.*9(1)
- Prosperini, L., Tomassini, V., Castelli, L., Tacchino, A., Brichetto, G., Cattaneo, D., & Solaro, C. M. (2021). Exergames for balance dysfunction in neurological disability: a meta-analysis with meta-regression. *Journal of neurology*, 268(9), 3223–3237. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09918-w>.
- Quan, M., Xun, P., Chen, C., Wen, J., Wang, Y., Wang, R., Chen, P., & He, K. (2017). Walking Pace and the Risk of Cognitive Decline and Dementia in Elderly Populations: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(2), 266–270. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw121>.

- Ramazzina, I., Bernazzoli, B., & Costantino, C. (2017). Systematic review on strength training in Parkinson's disease: an unsolved question. *Clinical interventions in aging*, 12, 619–628. <https://doi.org/10.2147/CIA.S131903>.
- Ramirez-Zamora, A. & Molho, E. (2014). Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease: recent developments and future directions. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2014;14(1):93-103. [DOI: 10.1586/14737175.2014.868306].
- Rao, Y.L., Ganaraja, B., Murlimanju, B.V., Joy, T., Krishnamurthy, A. & Agrawal, A. (2022). Hippocampus and its involvement in Alzheimer's Disease: a review. *3 Biotech*. 2022;12(2):55.
- Read, J.L. & Shortell, S.M. (2011). Interactive games to promote behavior change in prevention and treatment. *JAMA* 305:1704–1705.
- Redgrave, P., Rodriguez, M., Smith, Y., Rodriguez-Oroz, M. C., Lehericy, S., Bergman, H., Agid, Y., DeLong, M. R., & Obeso, J. A. (2010). Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(11), 760–772. <https://doi.org/10.1038/nrn2915>.
- Regnault, A., Boroojerdi, B., Meunier, J., Bani, M., Morel, T., & Cano, S. (2019). Does the MDS-UPDRS provide the precision to assess progression in early Parkinson's disease? Learnings from the Parkinson's progression marker initiative cohort. *Journal of neurology*, 266(8), 1927–1936. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09348-3>.
- Reid, W. G., Hely, M. A., Morris, J. G., Loy, C., & Halliday, G. M. (2011). Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(9), 1033–1037. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.232678>.
- Reijnders, J. S., Ehrt, U., Lousberg, R., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. (2009). The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 15(5), 379–382. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.09.003>.
- Reinhartz, A., Strobach, T., Jacobsen, T., & von Bastian, C. C. (2023). Mechanisms of Training-Related Change in Processing Speed: A Drift-Diffusion Model Approach. *Journal of cognition*, 6(1), 46. <https://doi.org/10.5334/joc.310>.
- Ricci, N. A., & Cunha, A. I. L. (2020). Physical Exercise for Frailty and Cardiovascular Diseases. *Advances in experimental medicine and biology*, 1216, 115–129. https://doi.org/10.1007/978-3-030-33330-0_12.
- Rizek, P., Kumar, N., & Jog, M. S. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 188(16), 1157–1165. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151179>.
- Robinson, A. G., Dennett, A. M., & Snowdon, D. A. (2019). Treadmill training may be an effective form of task-specific training for improving mobility in people with Parkinson's disease and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*, 105(2), 174–186. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2018.11.007>.
- Rocca, W. A., Petersen, R. C., Knopman, D. S., Hebert, L. E., Evans, D. A., Hall, K. S., Gao, S., Unverzagt, F. W., Langa, K. M., Larson, E. B., & White, L. R. (2011). Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States.

Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association, 7(1), 80–93.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.11.002>

Roche, A. (2021). *De senectute*. Marco Tulio Cicerón. Los libros del Lince (S.L.), Clásicos Grecolatinos. ISBN: 978-84-182-97-6.

Rochester, L., Nieuwboer, A., Baker, K., Hetherington, V., Willems, A. M., Chavret, F., Kwakkel, G., Van Wegen, E., Lim, I., & Jones, D. (2007). The attentional cost of external rhythmical cues and their impact on gait in Parkinson's disease: effect of cue modality and task complexity. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996), 114(10), 1243–1248.
<https://doi.org/10.1007/s00702-007-0756-y>.

Rochester, L., Rafferty, D., Dotchin, C., Msuya, O., Minde, V., & Walker, R. W. (2010). The effect of cueing therapy on single and dual-task gait in a drug naïve population of people with Parkinson's disease in northern Tanzania. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(7), 906–911. <https://doi.org/10.1002/mds.22978>.

Rodrigues, F., Domingos, C., Monteiro, D., & Morouço, P. (2022). A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults. *International journal of environmental research and public health*, 19(2), 874. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020874>.

Rodríguez, M. Á., Crespo, I., Del Valle, M., & Olmedillas, H. (2020). Should respiratory muscle training be part of the treatment of Parkinson's disease? A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical rehabilitation*, 34(4), 429–437.
<https://doi.org/10.1177/0269215519896054>.

Roeder, L., Costello, J. T., Smith, S. S., Stewart, I. B., & Kerr, G. K. (2015). Effects of Resistance Training on Measures of Muscular Strength in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 10(7), e0132135.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132135>.

Rouse, B., Chaimani, A. & Li, T. (2017). Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern Emerg Med* 12, 103–111 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1583-7>

Rush, B. (1962). *Medical Inquiries and Observations Upon the Diseases of the Mind*. Philadelphia Hafner Press. Medicine in the Americas, 1610-1920. Nueva York, NY, Kimber, Richardson. MMS ID 995458953406676; NLM ID 8111255.

Sage, M. D., & Almeida, Q. J. (2009). Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 24(8), 1132–1138. <https://doi.org/10.1002/mds.22469>.

Sage, M. D., & Almeida, Q. J. (2010). A positive influence of vision on motor symptoms during sensory attention focused exercise for Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(1), 64–69. <https://doi.org/10.1002/mds.22886>.

Salse-Batán, J., Sanchez-Lastra, M. A., Suarez-Iglesias, D., Varela, S., & Ayán, C. (2022). Effects of Nordic walking in people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Health & social care in the community*, 30(5), e1505–e1520. <https://doi.org/10.1111/hsc.13842>.

Saltychev, M., Bärlund, E., Paltamaa, J., Katajapuu, N., & Laimi, K. (2016). Progressive resistance training in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 6(1), e008756.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008756>.

Sanches, V. S., Santos, F. M., Fernandes, J. M., Santos, M. L., Müller, P. T., & Christofolletti, G. (2014). Neurodegenerative disorders increase decline in respiratory muscle strength in older adults. *Respiratory care*, 59(12), 1838–1845. <https://doi.org/10.4187/respcare.03063>.

Sánchez-Sánchez, J. L., Udina, C., Medina-Rincón, A., Esbrí-Victor, M., Bartolomé-Martín, I., Moral-Cuesta, D., Marín-Epelde, I., Ramon-Espinoza, F., Latorre, M. S., Idoate, F., Goñi-Sarriés, A., Martínez-Martínez, B., Bonet, R. E., Libroero, J., & Casas-Herrero, Á. (2022). Effect of a multicomponent exercise program and cognitive stimulation (VIVIFRAIL-COGN) on falls in frail community older persons with high risk of falls: study protocol for a randomized multicenter control trial. *BMC geriatrics*, 22(1), 612. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03214-0>.

Santos, R. B. D., Fraga, A. S., Coriolano, M. D. G. W. S., Tiburtino, B. F., Lins, O. G., Esteves, A. C. F., & Asano, N. M. J. (2019). Respiratory muscle strength and lung function in the stages of Parkinson's disease. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 45(6), e20180148. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180148>.

Sathyaprabha, T. N., Kapavarapu, P. K., Pall, P. K., Thennarasu, K., & Raju, T. R. (2005). Pulmonary functions in Parkinson's disease. *The Indian journal of chest diseases & allied sciences*, 47(4), 251–257.

Savica, R., Beach, T.G., Hentz, J.G., Sabbagh, M.N., Serrano, G.E., Sue, L.I., Dugger, B.N., Shill, H.A., Driver-Dunckley, E., Caviness, J.N., Mehta, S.H., Jacobson, S.A., Belden, C.M., Davis, K.J., Zamrini, E., Shprecher, D.R., Adler, C.H. (2019). Lewy body pathology in Alzheimer's disease: A clinicopathological prospective study. *Acta Neurol Scand*. 2019 Jan;139(1):76-81. doi: 10.1111/ane.13028. Epub 2018 Oct 7. PMID: 30229861; PMCID: PMC6634943.

Schapira, A.H.V. (1999). Etiología de la enfermedad de Parkinson. En Obeso JA, Olanow WC, Schapira AH, Tolosa E (eds.). *Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica*. ASTA medica. España.

Schapira, A.H.V., Cooper, J.M., Dexter, D., Clark, J.B., Jenner, P. & Marsden, C. (1990). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem*. 54: 823-827.

Schapira, A.H.V., Cooper, J.M., Dexter, D., Jenner, P., Clark, J.B. & Marsden, C. (1989). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*. 1: 1269.

Schenck, C. H., Boeve, B. F., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep medicine*, 14(8), 744–748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>.

Scherder, E. J., Van Paasschen, J., Deijen, J. B., Van Der Knokke, S., Orlebeke, J. F., Burgers, I., Devriese, P. P., Swaab, D. F., & Sergeant, J. A. (2005). Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging & mental health*, 9(3), 272–280. <https://doi.org/10.1080/13607860500089930>.

Schroeder, E. C., Franke, W. D., Sharp, R. L., & Lee, D. C. (2019). Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial. *PloS one*, 14(1), e0210292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210292>.

Schwab, R.N. y Rex W.E. (1971). *Inventory of Diderot's Encyclopédie, Studies on Voltaire and the Eighteenth Century*. Norwich, Voltaire Foundation, 1971.

Seals, D. R., Nagy, E. E., & Moreau, K. L. (2019). Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women. *The Journal of physiology*, 597(19), 4901–4914. <https://doi.org/10.1113/JP277764>.

Shahgholi, L., De Jesus, S., Wu, S. S., Pei, Q., Hassan, A., Armstrong, M. J., Martinez-Ramirez, D., Schmidt, P., & Okun, M. S. (2017). Hospitalization and rehospitalization in Parkinson disease patients: Data from the National Parkinson Foundation Centers of Excellence. *PloS one*, 12(7), e0180425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180425>.

Sharma, A., Osato, N., Liu, H., Asthana, S., Dakal, T. C., Ambrosini, G., Bucher, P., Schmitt, I., & Wüllner, U. (2019). Common genetic variants associated with Parkinson's disease display widespread signature of epigenetic plasticity. *Scientific reports*, 9(1), 18464. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54865-w>.

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)*, 358, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

Sheppard, L. D., & Vernon, P. A. (2008). Intelligence and speed of information-processing: A review of 50 years of research. *Personality and Individual Differences*, 44(3), 535–551. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.09.015>.

Sherrington, C., Michaleff, Z. A., Fairhall, N., Paul, S. S., Tiedemann, A., Whitney, J., Cumming, R. G., Herbert, R. D., Close, J. C. T., & Lord, S. R. (2017). Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. *British journal of sports medicine*, 51(24), 1750–1758. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096547>

Shu, H. F., Yang, T., Yu, S. X., Huang, H. D., Jiang, L. L., Gu, J. W., & Kuang, Y. Q. (2014). Aerobic exercise for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, 9(7), e100503. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100503>.

Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of internal medicine*, 269(1), 107–117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x>

Soga, K.; Masaki, H.; Gerber, M. & Ludyga, S. (2018). Acute and Long-term Effects of Resistance Training on Executive Function. *J. Cogn. Enhanc.* 2018, 2, 200–207.

Soileau, M. J., Aldred, J., Budur, K., Fisseha, N., Fung, V. S., Jeong, A., Kimber, T. E., Klos, K., Litvan, I., O'Neill, D., Robieson, W. Z., Spindler, M. A., Standaert, D. G., Talapala, S., Vaou, E. O., Zheng, H., Facheris, M. F., & Hauser, R. A. (2022). Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 21(12), 1099–1109. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00400-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00400-8).

Someya, Y., Tamura, Y., Kaga, H., Nojiri, S., Shimada, K., Daida, H., Ishijima, M., Kaneko, K., Aoki, S., Miida, T., Hirayama, S., Konishi, S., Hattori, N., Motoi, Y., Naito, H., Kawamori, R., & Watada, H. (2019). Skeletal muscle function and need for long-term care of urban elderly people in Japan (the Bunkyo Health Study): a prospective cohort study. *BMJ open*, 9(9), e031584. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031584>

- Song, D., & Yu, D. S. F. (2019). Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*, 93, 97–105. doi:10.1016/j.ijnurstu.2019.02.019.
- Song, D., & Yu, D. S. F. (2019). Effects of a moderate-intensity aerobic exercise programme on the cognitive function and quality of life of community-dwelling elderly people with mild cognitive impairment: A randomised controlled trial. *International journal of nursing studies*, 93, 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.02.019>.
- Song, D., Yu, D. S. F., Li, P. W. C., & Lei, Y. (2018). The effectiveness of physical exercise on cognitive and psychological outcomes in individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *International journal of nursing studies*, 79, 155–164. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.01.002>.
- Song, R., Grabowska, W., Park, M., Osypiuk, K., Vergara-Diaz, G. P., Bonato, P., Hausdorff, J. M., Fox, M., Sudarsky, L. R., Macklin, E., & Wayne, P. M. (2017). The impact of Tai Chi and Qigong mind-body exercises on motor and non-motor function and quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 41, 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.05.019>.
- Souza-Lima, J., Matsudo, S.M., Valdivia-Mora, I. P., Pérez, W., Drenowatz, C., Zenteno, J.S. & Ferrari, G. (2023). Association between cardiovascular risk factors and cognitive impairment in adults aged 60 years or older from Chile: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2023 Dec 5;23(1):806. doi: 10.1186/s12877-023-04410-2. PMID: 38053094; PMCID: PMC10696861.
- Spaulding, S. J., Barber, B., Colby, M., Cormack, B., Mick, T., & Jenkins, M. E. (2013). Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(3), 562–570. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.10.026>.
- Spildooren, J., Vercruyse, S., Desloovere, K., Vandenberghe, W., Kerckhofs, E., & Nieuwboer, A. (2010). Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 25(15), 2563–2570. <https://doi.org/10.1002/mds.23327>.
- Spildooren, J., Vercruyse, S., Heremans, E., Galna, B., Vandebossche, J., Desloovere, K., Vandenberghe, W., & Nieuwboer, A. (2013). Head-pelvis coupling is increased during turning in patients with Parkinson's disease and freezing of gait. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 28(5), 619–625. <https://doi.org/10.1002/mds.25285>.
- Spildooren, J., Vercruyse, S., Meyns, P., Vandebossche, J., Heremans, E., Desloovere, K., Vandenberghe, W., & Nieuwboer, A. (2012). Turning and unilateral cueing in Parkinson's disease patients with and without freezing of gait. *Neuroscience*, 207, 298–306. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.01.024>.
- Spring, B., Champion, K. E., Acabchuk, R., & Hennessy, E. A. (2021). Self-regulatory behaviour change techniques in interventions to promote healthy eating, physical activity, or weight loss: a meta-review. *Health psychology review*, 15(4), 508–539. <https://doi.org/10.1080/17437199.2020.1721310>.

- Steindal, S. A., Nes, A. A. G., Godskesen, T. E., Dihle, A., Lind, S., Winger, A., & Klarare, A. (2020). Patients' Experiences of Telehealth in Palliative Home Care: Scoping Review. *Journal of medical Internet research*, 22(5), e16218. <https://doi.org/10.2196/16218>.
- Stephen, R., Hongisto, K., Solomon, A., & Lönnroos, E. (2017). Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 72(6), 733–739. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw251>.
- Sterling, N. W., Cusumano, J. P., Shaham, N., Piazza, S. J., Liu, G., Kong, L., Du, G., Lewis, M. M., & Huang, X. (2015). Dopaminergic modulation of arm swing during gait among Parkinson's disease patients. *Journal of Parkinson's disease*, 5(1), 141–150. <https://doi.org/10.3233/JPD-140447>.
- Stevens, J. & Killeen, M. (2006). A randomised controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp Nurse* 2006;21:32–40.
- Stillman, C. M., Esteban-Cornejo, I., Brown, B., Bender, C. M., & Erickson, K. I. (2020). Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States. *Trends in neurosciences*, 43(7), 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.010>.
- Stillman, C.M., Cohen, J., Lehman, M.E. & Erickson, K.I. (2016). Mediators of Physical Activity on Neurocognitive Function: A Review at Multiple Levels of Analysis. *Front Hum Neurosci*. 2016 Dec 8;10:626. doi: 10.3389/fnhum.2016.00626. PMID: 28018195; PMCID: PMC5161022.
- Strand, K. L., Cherup, N. P., Totillo, M. C., Castillo, D. C., Gabor, N. J., & Signorile, J. F. (2021). Periodized Resistance Training With and Without Functional Training Improves Functional Capacity, Balance, and Strength in Parkinson's Disease. *Journal of strength and conditioning research*, 35(6), 1611–1619. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000004025>.
- Strasser, B., Siebert, U., Schobersberger, W. (2010). Resistance training in the treatment of metabolic syndrome. *Sports Med*. 2010; 40:397Y415.
- Strobach, T., Liepelt, R., Pashler, H., Frensch, P. A., & Schubert, T. (2013). Effects of extensive dual-task practice on processing stages in simultaneous choice tasks. *Attention, Perception & Psychophysics*, 75(5), 900–920. DOI: <https://doi.org/10.3758/s13414-013-0451-z>.
- Suárez-Iglesias, D., Miller, K. J., Seijo-Martínez, M., & Ayán, C. (2019). Benefits of Pilates in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(8), 476. <https://doi.org/10.3390/medicina55080476>.
- Südhof, T. C., & Malenka, R. C. (2008). Understanding synapses: past, present, and future. *Neuron*, 60(3), 469–476. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.10.011>.
- Suzuki, T., Shimada, H., Makizako, H., Doi, T., Yoshida, D., Tsutsumimoto, K., Anan, Y., Uemura, K., Lee, S., & Park, H. (2012). Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC neurology*, 12, 128. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-128>.
- Sylvester, B.D., Curran, T., Standage, M., Sabiston, C.M. & Beauchamp, M.R. (2018). Predicting exercise motivation and exercise behavior: A moderated mediation model testing the interaction between perceived exercise variety and basic psychological needs satisfaction. *Psychol. Sport Exerc*. 2018;36:50–56. doi: 10.1016/j.psychsport.2018.01.004.

- Taghizadeh, G., Azad, A., Kashefi, S., Fallah, S., & Daneshjoo, F. (2018). The effect of sensory-motor training on hand and upper extremity sensory and motor function in patients with idiopathic Parkinson disease. *Journal of hand therapy : official journal of the American Society of Hand Therapists*, 31(4), 486–493. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2017.08.001>.
- Tanner, C. M., Ottman, R., Goldman, S. M., Ellenberg, J., Chan, P., Mayeux, R., & Langston, J. W. (1999). Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*, 281(4), 341–346. <https://doi.org/10.1001/jama.281.4.341>.
- Tao, J., Liu, J., Chen, X., Xia, R., Li, M., Huang, M., Li, S., Park, J., Wilson, G., Lang, C., Xie, G., Zhang, B., Zheng, G., Chen, L., & Kong, J. (2019). Mind-body exercise improves cognitive function and modulates the function and structure of the hippocampus and anterior cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment. *NeuroImage. Clinical*, 23, 101834. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101834>.
- Tarumi, T., Rossetti, H., Thomas, B. P., Harris, T., Tseng, B. Y., Turner, M., Wang, C., German, Z., Martin-Cook, K., Stowe, A. M., Womack, K. B., Mathews, D., Kerwin, D. R., Hynan, L., Diaz-Arrastia, R., Lu, H., Cullum, C. M., & Zhang, R. (2019). Exercise Training in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A One-Year Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 71(2), 421–433. <https://doi.org/10.3233/JAD-181175>.
- Telenius, E. W., Engedal, K., & Bergland, A. (2015). Long-term effects of a 12 weeks high-intensity functional exercise program on physical function and mental health in nursing home residents with dementia: a single blinded randomized controlled trial. *BMC geriatrics*, 15, 158. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0151-8>.
- ten Brinke, L. F., Bolandzadeh, N., Nagamatsu, L. S., Hsu, C. L., Davis, J. C., Miran-Khan, K., & Liu-Ambrose, T. (2015). Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *British journal of sports medicine*, 49(4), 248–254. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-093184>.
- Thenganatt, M. A., & Jankovic, J. (2014). Parkinson disease subtypes. *JAMA neurology*, 71(4), 499–504. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6233>.
- Thomas, M. M., Phongsavan, P., McGill, B., O'Hara, B. J., & Bauman, A. E. (2018). A review of the impact of physical activity mass media campaigns on low compared to high socioeconomic groups. *Health education research*, 33(5), 429–446. <https://doi.org/10.1093/her/cyy032>.
- Tiihonen, M., Westner, B. U., Butz, M., & Dalal, S. S. (2021). Parkinson's disease patients benefit from bicycling - a systematic review and meta-analysis. *NPJ Parkinson's disease*, 7(1), 86. <https://doi.org/10.1038/s41531-021-00222-6>.
- Tillman, A., Muthalib, M., Hendy, A. M., Johnson, L. G., Rantalainen, T., Kidgell, D. J., Enticott, P. G., & Teo, W. P. (2015). Lower limb progressive resistance training improves leg strength but not gait speed or balance in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 40. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00040>.
- Tolosa, E., Compta, Y., & Gaig, C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, 13 Suppl, S2–S7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.06.007>.
- Toots, A., Littbrand, H., Boström, G., Hörnsten, C., Holmberg, H., Lundin-Olsson, L., Lindelöf, N., Nordström, P., Gustafson, Y., & Rosendahl, E. (2017). Effects of Exercise on Cognitive Function

in Older People with Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD, 60(1), 323–332. <https://doi.org/10.3233/JAD-170014>.

Trzepacz, P. T., Hochstetler, H., Wang, S., Walker, B., Saykin, A. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2015). Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC geriatrics*, 15, 107. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0103-3>.

Tsai, C.L., Pai, M.C., Ukropec, J., Ukropcova, B. (2019). Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in individuals with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2019;16:316–32.

Tsai, C.L., Wang, C.H., Pan, C.Y., Chen, F.C., Huang, T.H., Chou, F.Y. (2014). Executive function and endocrinological responses to acute resistance exercise. *Front Behav Neurosci* 2014;8:262. doi:10.3389/fnbeh.2014.00262.

Tucker, W. J., Fegers-Wustrow, I., Halle, M., Haykowsky, M. J., Chung, E. H., & Kovacic, J. C. (2022). Exercise for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: JACC Focus Seminar 1/4. *Journal of the American College of Cardiology*, 80(11), 1091–1106. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.004>.

Turner, R. S., & Desmurget, M. (2010). Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor. *Current opinion in neurobiology*, 20(6), 704–716. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.08.022>.

Ur Rasheed, M. S., Mishra, A. K., & Singh, M. P. (2017). Cytochrome P450 2D6 and Parkinson's Disease: Polymorphism, Metabolic Role, Risk and Protection. *Neurochemical research*, 42(12), 3353–3361. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2384-8>.

Valentí, E. (2012). *Lucrecio: De rerum natura* (De la naturaleza). El Acantilado Editorial. ISBN: 978-8.

Valenzuela, T., Okubo, Y., Woodbury, A., Lord, S. R., & Delbaere, K. (2018). Adherence to Technology-Based Exercise Programs in Older Adults: A Systematic Review. *Journal of geriatric physical therapy* (2001), 41(1), 49–61. <https://doi.org/10.1519/JPT.000000000000095>.

van de Wetering-van Dongen, V. A., Kalf, J. G., van der Wees, P. J., Bloem, B. R., & Nijkrake, M. J. (2020). The Effects of Respiratory Training in Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Parkinson's disease*, 10(4), 1315–1333. <https://doi.org/10.3233/JPD-202223>.

van Heesbeen, H.J. & Smidt, M.P. (2019). Entanglement of Genetics and Epigenetics in Parkinson's Disease. *Front Neurosci*. 2019 Mar 29;13:277. doi: 10.3389/fnins.2019.00277. PMID: 30983962; PMCID: PMC6449477.

van Ravenzwaaij, D., Boekel, W., Forstmann, B. U., Ratcliff, R., & Wagenmakers, E. J. (2014). Action video games do not improve the speed of information processing in simple perceptual tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, 143(5), 1794–1805. DOI: <https://doi.org/10.1037/a00369234-15689-17-1>.

Varela, S., Ayán, C., Cancela, J. M., & Martín, V. (2012). Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: a randomized pilot study. *Clinical rehabilitation*, 26(5), 442–450. <https://doi.org/10.1177/0269215511425835>.

- Velseboer, D. C., de Haan, R. J., Wieling, W., Goldstein, D. S., & de Bie, R. M. A. (2011). Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, 17(10), 724-729. <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.04.016>.
- Venturelli, M., Lanza, M., Muti, E., Schena, F. (2010). Positive effects of physical training in activity of daily living-dependent older adults. *Exp Aging Res* 2010;36:190–205.
- Venturelli, M., Scarsini, R., & Schena, F. (2011). Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 26(5), 381–388. <https://doi.org/10.1177/1533317511418956>.
- Verghese, J., Wang, C., Lipton, R. B., & Holtzer, R. (2013). Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 68(4), 412–418. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls191>.
- Verghese, J., Wang, C., Lipton, R. B., Holtzer, R., & Xue, X. (2007). Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(9), 929–935. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.106914>.
- Vijayakumar, D., & Jankovic, J. (2016). Drug-Induced Dyskinesia, Part 1: Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesia. *Drugs*, 76(7), 759–777. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0566-3>.
- Vikberg, S., Sörlén, N., Brandén, L., Johansson, J., Nordström, A., Hult, A., & Nordström, P. (2019). Effects of Resistance Training on Functional Strength and Muscle Mass in 70-Year-Old Individuals With Pre-sarcopenia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.09.011>.
- Vilariño-Güell, C., Wider, C., Ross, O. A., Dachsel, J. C., Kachergus, J. M., Lincoln, S. J., Soto-Ortolaza, A. I., Cobb, S. A., Wilhoite, G. J., Bacon, J. A., Behrouz, B., Melrose, H. L., Hentati, E., Puschmann, A., Evans, D. M., Conibear, E., Wasserman, W. W., Aasly, J. O., Burkhard, P. R., Djaldetti, R., & Farrer, M. J. (2011). VPS35 mutations in Parkinson disease. *American journal of human genetics*, 89(1), 162–167. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.06.001>.
- Villemure, C., Ceko, M., Cotton, V.A. & Bushnell, M.C. (2015). Neuroprotective effects of yoga practice: Age-, experience-, and frequency-dependent plasticity. *Front Hum Neurosci* 9, 281-281.
- Visanji, N. P., Brotchie, J. M., Kalia, L. V., Koprach, J. B., Tandon, A., Watts, J. C., & Lang, A. E. (2016). α -Synuclein-Based Animal Models of Parkinson's Disease: Challenges and Opportunities in a New Era. *Trends in neurosciences*, 39(11), 750–762. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.003>.
- Visser, J. E., Voermans, N. C., Oude Nijhuis, L. B., van der Eijk, M., Nijk, R., Munneke, M., & Bloem, B. R. (2007). Quantification of trunk rotations during turning and walking in Parkinson's disease. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(7), 1602–1606. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.03.010>.
- von Bastian, C. C., Belleville, S., Udale, R. C., Reinhartz, A., Essounni, M., & Strobach, T. (2022). Mechanisms underlying training-induced cognitive change. *Nature Reviews Psychology*, 1(1), 30–41. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44159-021-00001-3>.
- Vreugdenhil, A., Cannell, J., Davies, A., & Razay, G. (2012). A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomized

- controlled trial. *Scandinavian journal of caring sciences*, 26(1), 12–19. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2011.00895.x>.
- Wallen, M. P., Skinner, T. L., Pavey, T. G., Hall, A., Macdonald, G. A., & Coombes, J. S. (2016). Safety, adherence and efficacy of exercise training in solid-organ transplant candidates: A systematic review. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)*, 30(4), 218–226. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2016.07.004>.
- Wang, L., Larson, E. B., Bowen, J. D., & van Belle, G. (2006). Performance-based physical function and future dementia in older people. *Archives of internal medicine*, 166(10), 1115–1120. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1115>.
- Wang, Q., Liu, J., Zhou, L., Tian, J., Chen, X., Zhang, W., Wang, H., Zhou, W., & Gao, Y. (2022). Usability evaluation of mHealth apps for elderly individuals: a scoping review. *BMC medical informatics and decision making*, 22(1), 317. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-02064-5>.
- Wang, R., & Shih, L. C. (2023). Parkinson's disease - current treatment. *Current opinion in neurology*, 36(4), 302–308. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001166>.
- Ward C. (2000). Parkinson's disease: A self-help guide for patients and their carers. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69(3), 407A. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.407a>.
- Wasfy, M.M. & Baggish, A.L. (2016). Exercise dose in clinical practice. *Circulation* 133:2297–31
- Wei, L., Chai, Q., Chen, J., Wang, Q., Bao, Y., Xu, W., & Ma, E. (2022). The impact of Tai Chi on cognitive rehabilitation of elder adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Disability and rehabilitation*, 44(11), 2197–2206. <https://doi.org/10.1080/09638288.2020.1830311>.
- Wei, X. H., & Ji, L. L. (2014). Effect of handball training on cognitive ability in elderly with mild cognitive impairment. *Neuroscience letters*, 566, 98–101. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.02.035>.
- Weintraub, D., & Burn, D. J. (2011). Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 26(6), 1022–1031. <https://doi.org/10.1002/mds.23664>.
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D., Chahine, L. M., Eberling, J., Espay, A. J., Foster, E. D., Leverenz, J. B., Litvan, I., Richard, I., Troyer, M. D., Hawkins, K. A., & Parkinson's Progression Markers Initiative (2015). Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(7), 919–927. <https://doi.org/10.1002/mds.26170>.
- Westcott W. L. (2012). Resistance training is medicine: effects of strength training on health. *Current sports medicine reports*, 11(4), 209–216. <https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e31825dabb8>.
- Westcott, W.L. & Faigenbaum, A.D. (2011). Clients who are preadolescent, older, or pregnant. In: Coburn JW, Malek MH, editors. *NSCA's Essentials of Personal Training*. 2nd ed. Champaign (IL): Human Kinetics; 2011. p. 470Y87
- WHO (2016). International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva: World Health Organisation.

WHO Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour. (2020). World Health Organization.

Wilkinson, D.J.; Piasecki, M.; Atherton, P.J. (2018) The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res. Rev.* 2018, 47, 123–132.

Wilks, S. (1864). Clinical notes on atrophy of the brain. *Br J Psychiatr* 1864; 10: 381–392

Willems, A. M., Nieuwboer, A., Chavret, F., Desloovere, K., Dom, R., Rochester, L., Kwakkel, G., van Wegen, E., & Jones, D. (2007). Turning in Parkinson's disease patients and controls: the effect of auditory cues. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 22(13), 1871–1878. <https://doi.org/10.1002/mds.21445>.

Williams, N. (2017). The Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) scale. *Occupational Medicine*, Volume 67, Issue 5, July 2017, Pages 404–405, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqx063>.

Willis, T. (1977). *The London Practice of Physick*. Boston, MA, Longwood Press, 1977.

Wolpe, N., Zhang, J., Nombela, C., Ingram, J. N., Wolpert, D. M., Cam-CAN, & Rowe, J. B. (2018). Sensory attenuation in Parkinson's disease is related to disease severity and dopamine dose. *Scientific reports*, 8(1), 15643. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33678-3>.

World Health Organisation (2019). Risk reduction of cognitive decline and dementia. WHO guidelines.

Xu, L., Li, F., Zhou, C., Li, J., Hong, C., & Tong, Q. (2019). The effect of mobile applications for improving adherence in cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*, 19(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1149-5>.

Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Schear, M. J., Barrett, R. E., & Hoehn, M. M. (1969). Treatment of parkinsonism with levodopa. *Archives of neurology*, 21(4), 343–354. <https://doi.org/10.1001/archneur.1969.00480160015001>.

Yang, G. Y., Sabag, A., Hao, W. L., Zhang, L. N., Jia, M. X., Dai, N., Zhang, H., Ayati, Z., Cheng, Y. J., Zhang, C. H., Zhang, X. W., Bu, F. L., Wen, M., Zhou, X., Liu, J. P., Wayne, P. M., Ee, C., Chang, D., Kiat, H., Hunter, J. & Bensoussan, A. (2021). Tai Chi for health and well-being: A bibliometric analysis of published clinical studies between 2010 and 2020. *Complementary therapies in medicine*, 60, 102748. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102748>.

Yang, G.Y., Hunter, J., Bu, F.L., Hao, W.L., Zhang, H., Wayne, P.M. & Liu, J.P. (2022). Determining the safety and effectiveness of Tai Chi: a critical overview of 210 systematic reviews of controlled clinical trials. *Syst Rev.* 2022;11(1):260. 15.

Yang, J., Zhang, L., Tang, Q., Wang, F., Li, Y., Peng, H. & Wang S. (2020). Tai Chi is Effective in Delaying Cognitive Decline in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Mar 25;2020:3620534. doi: 10.1155/2020/3620534. PMID: 32308706; PMCID: PMC7132349.

Yang, S. Y., Shan, C. L., Qing, H., Wang, W., Zhu, Y., Yin, M. M., Machado, S., Yuan, T. F., & Wu, T. (2015). The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. *CNS & neurological disorders drug targets*, 14(10), 1292–1297. <https://doi.org/10.2174/187152731566615111123319>.

- Ye, H., Robak, L. A., Yu, M., Cykowski, M., & Shulman, J. M. (2023). Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annual review of pathology*, 18, 95–121. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145>.
- Yoon, D. H., Lee, J. Y., & Song, W. (2018). Effects of Resistance Exercise Training on Cognitive Function and Physical Performance in Cognitive Frailty: A Randomized Controlled Trial. *The journal of nutrition, health & aging*, 22(8), 944–951. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1090-9>.
- Yoon, D.H., Kang, D., Kim, H.J., Kim, J.S., Song, H.S. & Song, W. (2017). Effect of elastic band-based high-speed power training on cognitive function, physical performance and muscle strength in older women with mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17:765–72.
- Zhang, J., & Rowe, J. B. (2014). Dissociable mechanisms of speed-accuracy tradeoff during visual perceptual learning are revealed by a hierarchical drift-diffusion model. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 69. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00069>.
- Zhang, L., Lu, Q., & Chang, C. (2020). Epigenetics in Health and Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 1253, 3–55. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1.
- Zhang, P.L., Chen, Y., Zhang, C.H., Wang, Y.X. & Fernandez-Funez, P. (2018) Genetics of Parkinson's disease and related disorders. *J Med Genet* 55:73–80. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105047>.
- Zhao, H., Cheng, R., Song, G., Teng, J., Shen, S., Fu, X., Yan, Y., & Liu, C. (2022). The Effect of Resistance Training on the Rehabilitation of Elderly Patients with Sarcopenia: A Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 19(23), 15491. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315491>.
- Zhao, N., Yang, Y., Zhang, L., Zhang, Q., Balbuena, L., Ungvari, G.S., Zang, Y.F. & Xiang, Y.T. (2021). Quality of life in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *CNS Neurosci Ther*. 2021 Mar;27(3):270-279. doi: 10.1111/cns.13549. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33372386; PMCID: PMC7871788.
- Zhu, K., Lin, R., & Li, H. (2021). Study of virtual reality for mild cognitive impairment: A bibliometric analysis using CiteSpace. *International journal of nursing sciences*, 9(1), 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2021.12.007>.
- Zimprich, A., Benet-Pagès, A., Struhal, W., Graf, E., Eck, S. H., Offman, M. N., Haubenberger, D., Spielberger, S., Schulte, E. C., Lichtner, P., Rossle, S. C., Klopp, N., Wolf, E., Seppi, K., Pirker, W., Presslauer, S., Mollenhauer, B., Katzenschlager, R., Foki, T., Hotzy, C., & Strom, T. M. (2011). A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset Parkinson disease. *American journal of human genetics*, 89(1), 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.06.008>.
- Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R. J., Calne, D. B., Stoessl, A. J., Pfeiffer, R. F., Patenge, N., Carbajal, I. C., Vieregge, P., Asmus, F., Müller-Myhsok, B., Dickson, D. W., Meitinger, T., Strom, T. M. & Gasser, T. (2004). Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron*, 44(4), 601–607. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.11.005>.

Zotcheva, E., Bergh, S., Selbæk, G., Krokstad, S., Håberg, A. K., Strand, B. H., & Ernsten, L. (2018). Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk: The HUNT Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 66(2), 825–833. <https://doi.org/10.3233/JAD-180768>.

Zou, L., Loprinzi, P. D., Yeung, A. S., Zeng, N., & Huang, T. (2019). The Beneficial Effects of Mind-Body Exercises for People With Mild Cognitive Impairment: a Systematic Review With Meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 100(8), 1556–1573. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.03.009>.

VII. ANEXOS

ANEXO 1

Prueba de evaluación de NeuroMo

Nº ejercicio	Título	Series REPS		Descanso	Explicación	Colocación de	POSICIÓN			
						ROX				
1	TOCA EL VERDE	2	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier mano					
2	A POR EL VERDE	2	15 TOQUES	20"	Toca la luz verde con cualquier mano y evita las rojas					
3	A POR EL VERDE 2	2	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas la luz verde en 30 segundos					
4	VERDE Y ROJO	2	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces verdes y con la mano izquierda las luces rojas. VERDE - DERECHA. ROJO - IZQUIERDA					
5	REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que brillan. Primero deberas tocar cada luz individualmente y después reproducir el orden en que brillaron las 3					
6	SECUENCIA AL REVÉS	3	1	20"	Toca las luces en el orden inverso en que brillan. Primero deberas tocar cada luz individualmente y después reproducir al revés del orden en que brillaron las 3.					
7	PISA EL VERDE	2	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie					
8	A POR EL VERDE	2	15 TOQUES	20"	Toca la luz verde con cualquier pie y evita las rojas					
9	VERDE Y ROJO	2	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces verdes y con el pie izquierdo las luces rojas. VERDE - DERECHA. ROJO - IZQUIERDA					
10	A POR EL VERDE 2	2	15 TOQUES	20"	Toca la luz verde con cualquier pie y evita las rojas					
11	REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que brillan. Primero deberas tocar cada luz individualmente y después reproducir el orden en que brillaron las 3					
12	SECUENCIA AL REVÉS	3	1	20"	Toca las luces en el orden inverso en que brillan. Primero deberas tocar cada luz individualmente y después reproducir al revés del orden en que brillaron las 3. (Disposición lateral de ROX)					
		28	1400	23,3						

ANEXO 2

Resumen de sesiones de NeuroMo

Nivel Principiante

SESIÓN 1					SESIÓN 2								
Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración	Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración		
TS	1 TOCA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier mano	TS	1 TOCA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier mano		
	2 A POR EL VERDE	3	15 TOQUES	20"	Toca la luz verde con cualquier mano		2 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		
	3 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		3 VERDE Y ROJO	3	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces		
	4 VERDE Y ROJO	3	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces		4 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
TI	5 PISA EL VERDE	2	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie	TI	5 PISA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	6 A POR EL VERDE	2	15 TOQUES	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		6 A POR EL VERDE	3	15 TOQ	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	7 VERDE Y ROJO	2	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		7 VERDE Y ROJO	3	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		
					900	15						1050	17,5
SESIÓN 3					PUNTOS CLAVE DE ESTE NIVEL								
Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración	<ul style="list-style-type: none"> - Tareas sencillas - Tareas sin desplazamientos - Escasa presencia de memoria 							
TS	1 A POR EL VERDE 2	4	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas	TS	1 A POR EL VERDE 2	4	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		
	2 VERDE Y ROJO	3	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces		2 VERDE Y ROJO	3	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces		
	3 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		3 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
TI	4 PISA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie	TI	4 PISA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	5 A POR EL VERDE	3	15 TOQUES	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		5 A POR EL VERDE	3	15 TOQUES	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	6 VERDE Y ROJO	3	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		6 VERDE Y ROJO	3	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		
	7 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		7 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
					1100	17,5							

Nivel Intermedio

SESIÓN 1					SESIÓN 2								
Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración	Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración		
TS	1 TOCA EL VERDE	3	30"	10"	Toca la luz verde con cualquier mano	TS	1 TOCA EL VERDE	3	30"	10"	Toca la luz verde con cualquier mano		
	2 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		2 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		
	3 VERDE Y ROJO	4	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces		3 VERDE Y ROJO	4	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces		
	4 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		4 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
TI	5 PISA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie	TI	5 PISA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	6 A POR EL VERDE	3	15 TOQUES	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		6 VERDE Y ROJO (LATERAL)	3	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		
	7 VERDE Y ROJO	4	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		7 VERDE Y ROJO (FRONTAL+ 2m)	4	50"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		
	8 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		8 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
					1350	22,5						1430	23,8
SESIÓN 3					PUNTOS CLAVE DE ESTE NIVEL								
Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración	<ul style="list-style-type: none"> - Introducción de secuencias - Introducción de desplazamientos - Presencia de memoria 							
TS	1 TOCA EL VERDE	3	30"	10"	Toca la luz verde con cualquier mano	TS	1 TOCA EL VERDE	3	30"	10"	Toca la luz verde con cualquier mano		
	2 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		2 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		
	3 VERDE Y ROJO	4	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces		3 VERDE Y ROJO	4	30"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces		
	4 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		4 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
TI	5 PISA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie	TI	5 PISA EL VERDE	3	30"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	6 VERDE Y ROJO (LATERAL)	4	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		6 VERDE Y ROJO (LATERAL)	4	30"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		
	7 VERDE Y ROJO (LATERAL + 2 METROS)	4	50"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		7 VERDE Y ROJO (LATERAL + 2 METROS)	4	50"	20"	Debes tocar con el pie derecho las luces		
	8 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		8 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
					1470	24,5							

Nivel Avanzado

SESIÓN 1					SESIÓN 2								
Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración	Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración		
TS	1 VERDE Y ROJO	3	50"	20"	Debes tocar con la mano derecha las luces	TS	1 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES (4)	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
	2 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		2 SECUENCIA AL REVÉS	3	1	20"	Toca las luces en el orden inverso que se muestran		
	3 SECUENCIA AL REVÉS	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		3 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		
TI	4 PISA EL VERDE (FRONTAL +2m)	3	50"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie	TI	4 PISA EL VERDE (FRONTAL +2m)	4	50"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	5 A POR EL VERDE (FRONTAL +2 m)	4	15 TOQ	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		5 A POR EL VERDE (FRONTAL +2 m)	4	15 TOC	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	6 A POR EL VERDE (LATERAL)	4	15 TOQ	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		6 A POR EL VERDE (LATERAL)	4	15 TOC	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	7 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		7 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES (FRONTAL)	4	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
	8 SECUENCIA AL REVÉS	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		8 SECUENCIA AL REVÉS	4	1	20"	Toca las luces en el orden inverso que se muestran		
					1370	22,8						1415	23,6
SESIÓN 3					PUNTOS CLAVE DE ESTE NIVEL								
Nº	Nombre	Series	Reps	Desc.	Aclaración	<ul style="list-style-type: none"> - Desplazamientos en diferentes planos - Mayor presencia tren inferior - Elevada presencia de double task - Aumento de tiempo de sesión 							
TS	1 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran	TS	1 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
	2 SECUENCIA AL REVÉS (4)	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		2 SECUENCIA AL REVÉS (4)	3	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
	3 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		3 A POR EL VERDE 2	3	30"	20"	Toca el máximo número de veces que puedas		
	4 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Igual que el primer ejercicio		4 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	3	1	20"	Igual que el primer ejercicio		
TI	5 PISA EL VERDE (FRONTAL +2m)	3	50"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie	TI	5 PISA EL VERDE (FRONTAL +2m)	3	50"	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	6 A POR EL VERDE (FRONTAL +2 m)	4	15 TOQ	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		6 A POR EL VERDE (FRONTAL +2 m)	4	15 TOQ	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	7 A POR EL VERDE (LATERAL)	4	15 TOQ	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		7 A POR EL VERDE (LATERAL)	4	15 TOQ	20"	Toca la luz verde con cualquier pie		
	8 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	4	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		8 REPRODUCE LA SECUENCIA DE LUCES	4	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
	9 SECUENCIA AL REVÉS (4)	4	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		9 SECUENCIA AL REVÉS (4)	4	1	20"	Toca las luces en el mismo orden que se muestran		
					1670	27,8							

ANEXO 3

Resumen de sesiones para enfermedad de Parkinson

Sesión 1

Nº de ejercicio	NOMBRE	Objetivo	Disposición de ROCs	Descripción del ejercicio	Serie	Repetición	Descanso	Observaciones	Nombre del drill	
TREN SUPERIOR	1	A por la luz	Tocar las luces lo más rápido posible.	2	Posición inicial: Sentado con la espalda pegada al respaldo de frente a la mesa. Los antebrazos han de estar tocando la mesa. Se deben golpear con la mano del lado afectado. Tras cada toque las manos deben	3	30"	10"	Podría ser una luz en concreto o dejarlo en aleatorio para mayor variedad	Open React
	2	A por el verde	Tocar solo la luz verde	2	Posición inicial: Sentado en posición lateralizada a la mesa con la espalda pegada al respaldo. El lado afectado estará más cerca de la mesa. Los brazos han de estar en el regazo. Tras cada toque las manos deben de volver a la posición inicial. Sólo se	4		30 10"	Las luces de distracción pueden ser de diversos colores, pero la objetivo es la verde.	Distraction
	3	Verde y Rojo	Tocar luz verde con la mano derecha y luz roja con la mano izquierda	2	Posición inicial: Sentado con la espalda pegada al respaldo de frente a la mesa. Los antebrazos han de estar tocando la mesa. Tras cada toque las manos deben de volver a la posición inicial	3	45"	10"	A priori no debería de haber dificultad a nivel cognitivo, pero podríamos variar colores para una mayor	Open React
	4	Reproduce la secuencia de luces	Repetir la secuencia de luces que ejecuta el dispositivo	2	Posición inicial: Sentado con la espalda pegada al respaldo de frente a la mesa. Los antebrazos han de estar tocando la mesa. Se deben golpear con la mano del lado afectado. Tras cada toque las manos deben	5		1 10"	Secuencias de 4 luces	Memoria
TREN INFERIOR	5	Verde y Rojo 2	Tocar luz verde con el pie derecho y luz roja con el pie izquierdo	2	Posición inicial: Sentado con la espalda pegada al respaldo. Las ROCs deberán estar colocadas en frente a una distancia de unos 10 cm de donde estén apoyados los pies y con una distancia entre ellas de 10	4		30 10"		Open React
	6	Verde y Rojo 3	Tocar luz verde con el pie derecho y luz roja con el pie izquierdo	2	Posición inicial: De pie, cargando el peso en ambas piernas, con las piedras a 10 centímetros (1 delante y otra a cada lado de cada pie). Tras cada toque a las piedras, se	4	25 toques	10"		Open React
	7	Verde y Rojo 4	Tocar luz verde con el pie derecho y luz roja con el pie izquierdo	2	Posición inicial: De pie, cargando el peso en ambas piernas, con las piedras colocadas a 2 metros de la posición de partida y a 30 centímetros de distancia entre ellas. Tras cada toque a las piedras, se debe	4		30 10"		Open React
	8	Verde y Rojo 5	Tocar luz verde con el pie derecho y luz roja con el pie izquierdo	2	Posición inicial: Sentado en una silla con la espalda pegada al respaldo, con las piedras colocadas a 2 metros de la posición de partida y a 30 centímetros de distancia entre ellas. Tras cada toque a las piedras, se	3	45"	20"		Open React

Sesión 2

Nº de ejercicio	NOMBRE	Objetivo	Disposición de ROCs	Descripción del ejercicio	Serie	Repetición	Descanso	Observaciones	Nombre del drill	
TREN SUPERIOR	9	A por el verde 2	Tocar solo la luz verde	1	Posición inicial: Sentado con la espalda pegada al respaldo de frente a la mesa. Los antebrazos han de estar tocando la mesa. Se deben golpear con la mano del lado afectado. Tras cada toque las manos deben de volver a la posición inicial	3	20 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser de diversos colores, pero la objetivo es la verde.	Distraction
	10	Reproduce la secuencia de luces 2	Repetir la secuencia de luces que ejecuta el dispositivo	1	Posición inicial: Sentado con la espalda pegada al respaldo de frente a la mesa. Los antebrazos han de estar tocando la mesa. Se deben golpear con la mano del lado afectado. Tras cada toque las manos deben de volver a la posición inicial	5		1 10"	Secuencias de 4 luces	Memoria
	11	A por la luz 2	Tocar las luces con la mano lo más rápido posible.	1	Posición inicial: de pie, cargando el peso sobre ambas piernas, se deben tocar las Roc con la mano del lado afectado	3	30"	10"	Podría ser una luz en concreto o dejarlo en aleatorio para mayor variedad	Open React
	12	Verde y Rojo 6	Tocar luz verde con la mano derecha y luz roja con la mano izquierda	1	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, con las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial	4	25 toques	10"		Open React
TREN INFERIOR	5	Verde y Rojo 2	Tocar luz verde con el pie derecho y luz roja con el pie izquierdo	2	Posición inicial: Sentado con la espalda pegada al respaldo. Las ROCs deberán estar colocadas en frente a una distancia de unos 10 cm de donde estén apoyados los pies y con una distancia entre ellas de 10 cm.	4	20 toques	10"		Open React
	13	A por la luz 3	Tocar las luces lo más rápido posible.	3	Posición inicial: De pie, cargando el peso en ambas piernas, con 2 piedras a 10 centímetros al cada lado de cada pie y una ROC encima de la mesa delante. Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial	4	20 toques	15"		Open React
	14	Reproduce la secuencia de luces 3	Repetir la secuencia de luces que ejecuta el dispositivo	2	Posición inicial: De pie, cargando el peso en ambas piernas, con las piedras a 10 centímetros (1 delante y otra a cada lado de cada pie). Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial	6		1 10"	Cada ronda se reproduce la secuencia con un pie	Memoria

Sesión 3

Nº de ejercicio	NOMBRE	Objetivo	Disposición de ROCs	Descripción del ejercicio	Series	Repeticiones	Descanso	Observaciones	Nombre del drill	
TREN INFERIOR	15	A por el verde 3	Tocar solo la luz verde	2	Posición inicial: Sentado en posición lateralizada a la mesa con la espalda pegada al respaldo. El lado menos afectado es el que está más cerca de la mesa. Los brazos han de estar en el regazo. Tras cada toque las manos deben volver a la posición inicial. Sólo se pueden apagar con la mano del lado más afectado.	4	20 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser de diversos colores, pero la objetivo es la verde	Distraction
TREN SUPERIOR	16	A por el verde 4	Tocar solo la luz verde	3	Posición inicial: Sentado en posición lateralizada a la mesa con la espalda pegada al respaldo. El lado menos afectado es el que está más cerca de la mesa. Los brazos han de estar en el regazo. Tras cada toque las manos deben volver a la posición inicial. Sólo se pueden apagar con la mano del lado más afectado. Habrá 2 ROCs encima de la mesa a 30 cm de distancia entre ellas y otra ROC en el suelo a 10 cm de la posición inicial.	3	20 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser de diversos colores, pero la objetivo es la verde	Distraction
TREN INFERIOR	17	A por la luz 4	Tocar las luces lo más rápido posible.	2	Posición inicial: Sentado en una silla con la espalda pegada al respaldo, con las piedras colocadas a 2 metros de la posición de partida, encima de la mesa a 15 cm de distancia entre ellas. Se deben tocar las ROCs con la mano del lado afectado. Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial.	3	20 toques	10"		Open React
TREN SUPERIOR	18	A por la luz 5	Tocar las luces lo más rápido posible.	3	Piedras colocadas a 2 metros de la posición de partida, 2 ROCs encima de la mesa a 30 cm de distancia entre ellas y 1 ROC en el suelo. Se deben tocar las ROCs con la mano del lado afectado y la del suelo con cualquier pie. Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial.	3	20 toques	10"		Open React
TREN INFERIOR	8	Verde y Rojo 5	Tocar luz verde con el pie derecho y luz roja con el pie izquierdo	2	Posición inicial: Sentado en una silla con la espalda pegada al respaldo, con las piedras colocadas a 2 metros de la posición de partida y a 30 centímetros de distancia entre ellas. Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial.	3	30"	20"		Open React
TREN SUPERIOR	19	A por el verde 5	Tocar solo la luz verde	1	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, en posición lateralizada, dejando el lado más afectado más cerca de la mesa. Las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Se debe golpear con la mano del lado afectado, tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial	3	15 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser de diversos colores, pero la objetivo es la verde	Distraction
TREN SUPERIOR	20	A por el verde 6	Tocar solo la luz verde	1	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, en posición lateralizada, dejando el lado más afectado más lejos de la mesa. Las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Se debe golpear con la mano del lado afectado, tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial	3	15 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser de diversos colores, pero la objetivo es la verde	Distraction
TREN INFERIOR	21	A por la luz 6	Tocar las luces sin que la Piedra de la mano vibre	3	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas. Se deberán colocar 2 ROCs en el suelo una delante de cada pie a 10 cm de distancia, y coger la ROC de BALANCE con la mano del lado afectado y apagar las luces que brillen con los pies (cada una la que está más cerca de su pie).	4	25 toques	20"		Body control

Sesión 4

Nº de ejercicio	NOMBRE	Objetivo	Disposición de ROCs	Descripción del ejercicio	Series	Repeticiones	Descanso	Observaciones	Nombre del drill	
TREN SUPERIOR	22	A por el verde 7	Tocar solo la luz verde	1	Posición inicial: Sentado en posición lateralizada a la mesa con la espalda pegada al respaldo. El lado menos afectado es el que está más cerca de la mesa. Los brazos han de estar en el regazo. Tras cada toque las manos deben volver a la posición inicial. Sólo se pueden apagar con la mano del lado más afectado	4	20 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser	Distraction
TREN SUPERIOR	23	Reproduce la secuencia de luces 4	Repetir la secuencia de luces que ejecuta el dispositivo	1	Posición inicial: Sentado en posición lateralizada a la mesa con la espalda pegada al respaldo. El lado menos afectado es el que está más cerca de la mesa. Los brazos han de estar en el regazo. Tras cada toque las manos deben volver a la posición inicial. Sólo se pueden apagar con la mano del lado más afectado	5	1	10"		Memoria
TREN SUPERIOR	24	A por el verde 8	Tocar solo la luz verde	1	Posición inicial: Sentado en posición lateralizada a la mesa con la espalda pegada al respaldo. El lado más afectado es el que está más cerca de la mesa. Los brazos han de estar en el regazo. Tras cada toque las manos deben volver a la posición inicial. Sólo se pueden apagar con la mano del lado más afectado	4	20 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser	Distraction
TREN SUPERIOR	19	A por el verde 5	Tocar solo la luz verde	1	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, en posición lateralizada, dejando el lado más afectado más cerca de la mesa. Las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Se debe golpear con la mano del lado afectado, tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial	4	20 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser	Distraction
TREN SUPERIOR	20	A por el verde 6	Tocar solo la luz verde	1	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, en posición lateralizada, dejando el lado más afectado más lejos de la mesa. Las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Se debe golpear con la mano del lado afectado, tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial	3	15 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser	Distraction
TREN INFERIOR	21	A por la luz 6	Tocar las luces sin que la Piedra de la mano vibre	3	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas. Se deberán colocar 2 ROCs en el suelo una delante de cada pie a 10 cm de distancia, y coger la ROC de BALANCE con la mano del lado afectado y apagar las luces que brillen con los pies (cada una la que está más cerca de su pie).	4	15 toques	20"		Body control
TREN SUPERIOR	25	A por la luz 7	Tocar las luces sin que la Piedra de la mano vibre	1	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, en posición lateralizada a la mesa (lado menos afectado cerca de la mesa). Se deberá colocar 1 ROC en el suelo y la otra encima de la mesa, y coger la ROC de BALANCE con la mano del lado afectado y apagar las luces que brillen (la del suelo con el pie la	4	15 toques	20"		Body control
TREN SUPERIOR	26	A por la luz 8	Tocar las luces con la mano lo más rápido posible.	1	Posición inicial: Sentado en la silla, lateralizado a la mesa, con el lado más afectado lejos de la mesa. Habrá que apagar la luz que brille levantándose de la silla en cada golpeo y volviéndose a sentar tras cada golpeo. Los golpeos deben realizarse con la mano del lado afectado	4	15 toques	20"		Open React

Sesión 5

Nº de ejercicio	NOMBRE	Objetivo	Disposición de ROCs	Descripción del ejercicio	Serie	Repeticiones	Descanso	Observaciones	Nombre del drill	
TREN SUPERIOR	19	A por el verde 5	Tocar solo la luz verde	3	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, en posición lateralizada, dejando el lado más afectado más cerca de la mesa. Las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Se debe golpear con la mano del lado afectado, tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial.	3	15 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser de diversos colores. Las luces de distracción pueden ser de diversos colores.	Distraction
	20	A por el verde 6	Tocar solo la luz verde	3	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, en posición lateralizada, dejando el lado más afectado más lejos de la mesa. Las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Se debe golpear con la mano del lado afectado, tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial.	3	15 toques	10"	Las luces de distracción pueden ser de diversos colores.	Distraction
	27	Verde y Rojo 7	Tocar luz verde con la mano derecha y luz roja con la mano izquierda	3	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas, y lateralizado a la mesa (lado menos afectado cerca de la mesa) con las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial.	4	20 toques	10"		Open React
	28	Verde y Rojo 8	Tocar luz verde con la mano derecha y luz roja con la mano izquierda	3	Posición inicial: Sentado en una silla con la espalda pegada al respaldo, y lateralizado a la mesa (lado más afectado cerca de la mesa) con las piedras a 10 centímetros entre ellas encima de la mesa. Se debe levantar para golpear cada luz y sentarse tras cada toque a las piedras, volviendo a la posición inicial.	4	20 toques	10"		Open React
TREN INFERIOR	7	Verde y Rojo 4	Tocar luz verde con el pie derecho y luz roja con el pie izquierdo	2	Posición inicial: De pie, cargando el peso en ambas piernas, con las piedras colocadas a 2 metros de la posición de partida y a 30 centímetros de distancia entre ellas. Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial.	3	20 toques	10"		Open React
	8	Verde y Rojo 5	Tocar luz verde con el pie derecho y luz roja con el pie izquierdo	2	Posición inicial: Sentado en una silla con la espalda pegada al respaldo, con las piedras colocadas a 2 metros de la posición de partida y a 30 centímetros de distancia entre ellas. Tras cada toque a las piedras, se debe volver a la posición inicial.	3	30"	20"		Open React
	29	A por la luz 7	Tocar las luces sin que la Piedra de la mano bibre	3	Posición inicial: De pie, erguido, cargando el peso en ambas piernas a 2 metros de distancia de las ROCs. Se deberán colocar 2 ROCs en el suelo a unos 30 cm de distancia entre ellas, y coger la ROC de BALANCE con la mano del lado afectado y apagar las luces que brillen con los pies (cada una la que está más cerca de su pie).	4	15 toques	20"		Body control
TREN SUPERIOR	30	A por la luz 8	Tocar las luces sin que la Piedra de la mano bibre	1	de 2 metros de la mesa (y de la ROC). Se coloca 1 ROC en la mesa y otra en el suelo. Deberá coger la ROC de BALANCE con la mano del lado afectado y apagar las luces que brillen (suelo con el pie, mesa con la mano). Tras cada golpeo, habrá que volver a la posición de sentado (inicial).	3		25"		Body control

ANEXO 4

Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE/PARTICIPANTE

Título del estudio:

Efectos del entrenamiento de señales reactivas en el hogar sobre el rendimiento motor en personas con enfermedad de Parkinson implementado con un sistema de salud móvil.

Investigador Principal:

El investigador principal de este estudio es el Catedrático de Universidad D. Miguel Fernández del Olmo (miguel.delolmo@urjc.es)

En primer lugar, agradecemos su colaboración en este estudio. Con su participación, podremos seguir progresando en la elaboración de nuevas estrategias para mejorar la capacidad motora y calidad de vida de personas que padecen la enfermedad de Parkinson.

1. ¿Qué es y qué persigue este estudio?

El estudio tiene como objetivo conocer los efectos del ejercicio físico de señales reactivas en el hogar sobre el rendimiento motor de las personas que padecen la enfermedad de Parkinson. De este modo queremos conocer si la combinación de ejercicio físico y esta técnica de estimulación cerebral producen mayores mejoras en la capacidad de andar que la realización únicamente de ejercicio físico. Esto es de gran relevancia para aquellas personas que padecen la enfermedad de Parkinson, dado que las dificultades al andar es uno de los principales problemas de esta patología. De este modo, con su participación podremos avanzar en el conocimiento de aquellas intervenciones que sean más efectivas para la mejora de la marcha en la enfermedad de Parkinson

2. ¿Cómo se realizará el estudio?

Este estudio requiere la evaluación de pruebas motoras y cognitivas antes y después de la realización de un programa de entrenamiento físico. El entrenamiento físico consta en un total de 20 sesiones distribuidas en 4 sesiones semanales a lo largo de 5 semanas. En estas sesiones el ejercicio consistirá en andar en una cinta rodante a una velocidad cómoda para el participante, y por un periodo que oscilará entre 24 y 50 minutos con periodos de descanso para evitar la aparición de fatiga. En todo momento el participante estará asegurado por unos arneses durante el uso de la cinta rodante para evitar caídas y bajo la supervisión de profesionales en ejercicio físico. Es posible que el tipo de ejercicio físico sea reemplazado por otro tipo de ejercicio en relación a las características del paciente.

Habrán tres grupos de entrenamiento y usted será incorporado de manera aleatoria a alguno de estos grupos:

1º Un grupo que únicamente realizará el ejercicio físico

2º Un grupo que durante el ejercicio físico recibirá 20 minutos de estimulación transcraneal por corriente directa.

3º Un grupo que durante el ejercicio físico recibirá únicamente 15 segundos de estimulación transcraneal por corriente directa aunque seguirá con el estimulador apagado durante 20 minutos.

El grupo 2º y 3º permitirán conocer el efecto de la estimulación real (grupo 2º) en comparación con un posible efecto placebo (grupo 3º). Los sujetos asignados a alguno de estos grupos desconocerán si están siendo estimulados realmente (grupo 2º) o de manera simulada (grupo 3º).

La técnica de estimulación cerebral por corriente directa es una técnica segura e indolora. Consiste en colocar un par de electrodos sobre la cabeza entre los cuales pasará una corriente eléctrica de muy baja intensidad y casi imperceptible. Esta técnica se ha aplicado hasta el momento en más de 8.000 personas y el único posible efecto adverso es cierta irritación de la piel por una incorrecta aplicación de la técnica y relacionada con un mal contacto entre el electrodo y la piel. Para evitar esto usaremos electrodos de estimulación más grandes de lo habitual junto con estimuladores que automáticamente dejan de funcionar cuando el contacto entre el electrodo y la piel no es el idóneo. Esto evitará el riesgo de sufrir dicha irritación. Si a usted le corresponde este grupo, se le aplicará esta técnica durante 20 minutos en cada sesión de entrenamiento durante el ejercicio físico

En relación a las **pruebas de evaluación**, estas se realizarán antes de comenzar el entrenamiento físico, a la semana posterior de finalizar el entrenamiento físico y nuevamente, tras pasar un mes desde la finalización del entrenamiento físico.

Cada evaluación consistirán en pruebas motoras y cognitivas a realizar en tres sesiones de aproximadamente una hora de duración cada una. A continuación se explica brevemente en qué consisten dichas pruebas:

1º Las pruebas motoras consistirán en andar a diferentes velocidades en un pasillo de 8 metros. También se evaluará por parte de una neuróloga el grado de afectación de la enfermedad utilizando para ello escalas clínicas.

2º En relación a las pruebas cognitivas, estas incluirán pruebas de memoria a realizar delante de un ordenador. Una de estas pruebas incluirán un registro electroencefalográfico, que es una técnica totalmente inocua para medir las actividad eléctrica del cerebro y la realización de una tarea en el ordenador

3. ¿Dónde se realizará el estudio?

El estudio se realizará en el Laboratorio de Control Motor y el Gimnasio ubicados ambos en:

Estadio Raúl Gonzalez Blanco,

Campus URJC de Fuenlabrada,

Camino del Molino s/n C.P.28943

Fuenlabrada

4.- ¿Cómo trataremos sus datos?

- Todos los datos obtenidos serán almacenados en formato digital en un único ordenador con acceso exclusivo, mediante clave de seguridad, del investigador principal. Para minimizar que un participante pueda ser identificado y proteger la información del mismo se procederá a una seudonimización mediante la **sustitución de cifras y códigos por palabras**. Una vez que se ha sustituido, esa información no significa nada y para su correcta lectura se debe estar en posesión de la información adicional que únicamente será accesible por parte del investigador principal.

- Sepa que la **finalidad del tratamiento** de los datos personales que se deriven de su participación serán utilizados para su publicación (siempre sin mencionar su nombre y apellidos) en revistas científicas especializadas. No obstante, le informamos de que está contemplado en el Reglamento europeo general de Protección de Datos, Reglamento (UE) 2016/679 (art. 13.3) que si se diera el caso de que el responsable del tratamiento quisiera proyectar el tratamiento ulterior de datos personales para un fin que no sea aquel para el que se recogieron, deberá proporcionarle a usted con anterioridad a dicho tratamiento ulterior la información sobre ese otro fin y todo lo relativo a la información necesaria sobre sus derechos y el tratamiento de los datos.
- El **plazo de conservación** de sus datos personales con posterioridad a su participación será de 5 años.
- Le informamos que el estudio NO va a implicar **decisiones automatizadas** y NO va a incluir la **elaboración de perfiles**.
- Le informamos que el investigador principal **NO** tiene intención de realizar ningún tipo de transferencia internacional de datos a un tercer país u organización internacional.

5.- Sus derechos en materia de protección de datos

A continuación, le proporcionamos información que tiene derecho a conocer en cumplimiento de la legislación en materia de protección de datos y a efectos de garantizar un tratamiento de datos leal y transparente para usted:

- Dado que usted está leyendo esta hoja de información ya que se solicita su participación en un proyecto de investigación, sepa que tiene derecho a recibir previamente toda la información necesaria debidamente documentada y en forma comprensible y mediante los medios adecuados según las necesidades de adaptación que usted requiera para ello. Si no entiende algo no dude en decirlo y en pedir todas las explicaciones que necesite.
- Le informamos que el/la **investigador/a responsable del estudio** es: **Miguel Angel Fernández del Olmo**, perteneciente al Área de educación Física (Departamento Ciencias de la Educación, Lenguaje, Cultura y Artes, Ciencias Historico-Jurídicas y Humanísticas y Lenguas Modernas) de la Universidad Rey Juan Carlos, con e-mail miguel.delolmo@urjc.es y teléfono 914884696 ¹.
- Sepa que sólo tendrán acceso a sus datos los miembros del equipo de investigación, siendo el **responsable último del tratamiento** de los datos el/la Investigador Principal. Será con esta persona con la que deberá contactar en la dirección de correo arriba indicada en caso de querer ejercer los derechos que le corresponden en materia de protección de datos.
- Ponemos en su conocimiento que, en cumplimiento del Reglamento europeo general de Protección de Datos, la Universidad Rey Juan Carlos ha designado, como **delegado de protección de datos**, a D. Jesús Messía de la Cerda Ballesteros. Las funciones de este delegado son de asesoramiento, control y supervisión de los procedimientos y de aplicación de

¹ Una vez aprobado el proyecto por el comité ético se procederá a adquirir también un número de teléfono móvil de contacto.

la normativa, así como las relaciones con la Agencia Española de Protección de Datos como autoridad de control y con los interesados. A tal efecto, sepa que podrá contactar con el delegado en la dirección de mail protecciondedatos@urjc.es.

- Según los **artículos 15 a 22 del Reglamento Europeo (UE) 2016/679** usted tiene derecho a solicitar al responsable del tratamiento de los datos el acceso a sus datos personales, a su rectificación o supresión, a la limitación de su tratamiento, o a oponerse al tratamiento, así como el derecho a la portabilidad de los datos. Sepa, además, que tales derechos podrán ejercerse directamente o por medio de representante legal o voluntario.
- Usted tiene **derecho a retirar/revocar su consentimiento** en cualquier momento, sin que ello afecte a la licitud del tratamiento basado en el consentimiento previo a su retirada o sin que ello le reporte ningún tipo de consecuencia.
- Según el Reglamento UE 2016/679 en su artículo 77, usted puede ejercer su **derecho a presentar una reclamación** ante una autoridad de control.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: _____

Y, reconociendo haber tenido en cuenta sus deseos u objeciones previamente expresados al respecto de este estudio,

confirmando que he leído la hoja de información que me ha sido entregada. Afirmo que he comprendido lo que pone en ella y que se me ha dado la oportunidad de realizar las preguntas que he considerado necesarias para poder entenderlo bien, por lo que manifiesto mi voluntad libre e informada de aceptar voluntariamente mi participación en el estudio, suscribo que me es entregada copia de este consentimiento y consiento de forma expresa, mediante mi firma, el tratamiento de mis datos personales para los fines anteriormente mencionados, en relación con la gestión y ejecución del proyecto de investigación.

En _____ a ____ de _____ de 20

Firma del/la participante

Firma del/la investigador/a

DERECHO DE REVOCACIÓN

(En caso de querer ejercer su derecho de retirar su consentimiento)

Yo (nombre del/la participante)

Y, reconociendo haber tenido en cuenta sus deseos u objeciones previamente expresados al respecto de este estudio.

Revoco el consentimiento informado otorgado a día de de y no deseo continuar en el estudio dándolo por finalizado a partir de la fecha anteriormente descrita. Además, suscribo que me es entregada copia de esta revocación.

Firma del/la participante

Firma del/la investigador/a