

---

# **Efectos de la Marcha Nórdica en la enfermedad de Parkinson**

---

*Trabajo Final de Máster en Neuropsicología*

---

Autor/a: Carmen Monlleó Gual

Director/a: Marc Turón Viñas

04 de Junio de 2018

## Resumen

**Introducción:** Las alteraciones cognitivas, motoras y funcionales de la enfermedad de Parkinson (EP) causan un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Aunque muchos estudios muestran los beneficios motores y funcionales de la práctica de Marcha Nórdica (MN), poco se ha estudiado sobre su impacto a nivel cognitivo en pacientes con Parkinson. El principal objetivo de este estudio será evaluar los efectos de un programa de MN sobre los síntomas motores y no motores de la EP. De forma secundaria se explora la viabilidad y seguridad de la intervención. **Método:** 254 pacientes con EP leve-moderado serán asignados aleatoriamente a un Grupo Control (GC,  $n=127$ ) y a un Grupo Experimental (GE,  $n=127$ ). El entrenamiento consistirá en 2 sesiones por semana durante 3 meses. Funciones motoras, cognitivas, fatiga, calidad de vida serán evaluados, además de controlar y registrar la tensión arterial (TA). **Resultados:** Esperamos cambios significativos en las funciones ejecutivas, la atención, la memoria, la visuoespacialidad, la fatiga, la coordinación, la alternancia motora, el equilibrio y la calidad de vida. Además, esperamos que la práctica de ejercicio controle la TA de los participantes. No esperamos que el programa produzca efectos adversos. **Conclusiones:** El programa de MN tiene beneficios cognitivos y funcionales, además de motores. También está asociado con beneficios cardiovasculares. Estos resultados sugieren que esta práctica debería ser incluida en el tratamiento de la EP.

## Palabras clave

Calidad de vida, enfermedad de Parkinson, fatiga, Marcha Nórdica, síntomas cognitivos, síntomas motores, tensión arterial.

## **Abstract**

**Background:** Cognitive, motor and functional alterations cause great impact on quality of life (QoL) in Parkinson's disease (PD) patients. Although several studies show motor and functional benefits of Nordic Walking (NW) practice, less is studied about its cognitive impact in PD patients. The main purpose of this study will be to assess the effects of a NW program on motor and non-motor symptoms of PD. **Method:** 254 patients with mild-moderate PD will be randomly assigned to Control Group (CG, n=127) and Experimental Group (EG, n=127). The training will consist in 2 sessions per week for 3 months. Motor and cognitive functions, fatigue and QoL will be assessed, as well as controlling and recording blood pressure (BP). **Results:** We expect significant changes in executive functions, attention, memory, visuospatiality, fatigue, coordination, motor alternations, balance and QoL. Moreover, we expect the practice of exercise controls the BP of the participants. We don't expect the NW program to produce adverse effects. **Conclusions:** The NW program has cognitive, motor and functional benefits. Also it is associated with cardiovascular benefits. This results suggest that this practice should be included in treatment of PD.

## **Keywords**

Blood pressure, cognitive symptoms, fatigue, motor symptoms, Nordic Walking, Parkinson's disease, quality of life.

## Índice

<b>1. Introducción</b> .....	<b>5</b>
<b>2. Metodología</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1. Participantes</b> .....	<b>7</b>
<b>2.2. Instrumentos y materiales</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3. Aspectos éticos</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4. Diseño y procedimiento</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5. Análisis estadístico</b> .....	<b>12</b>
<b>3. Resultados esperados</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1. Características de los participantes</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2. Síntomas motores</b> .....	<b>12</b>
<b>3.3. Síntomas cognitivos y funcionales</b> .....	<b>13</b>
<b>3.4. Análisis de viabilidad y seguridad</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Discusión: Viabilidad e impacto</b> .....	<b>14</b>
<b>5. Referencias bibliográficas</b> .....	<b>17</b>

## 1. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente, detrás de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se estima que afecta a 300.000 personas en España (García-Ramos, López, Ballesteros, Jesús y Mir, 2016). El riesgo de desarrollar EP incrementa con la edad, siendo los casos más comunes en personas mayores de 50 años (Opara, Malecki, Malecka y Socha, 2014). Es una enfermedad crónica y progresiva que afecta al sistema nervioso central y produce un deterioro en las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida. La manifestación clínica se caracteriza, principalmente, por déficits motores tales como bradicinesia, temblor, rigidez, inestabilidad postural, alteraciones de la marcha y congelación de la marcha (Reuter et al., 2011; Morales-Gómez, Elizagaray-García, Yepes-Rojas, Puente-Ranea y Gil-Martínez, 2018). Según los criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson (UK PDSBB por sus siglas en inglés) se requiere la presencia de bradicinesia y, al menos, rigidez, temblor o inestabilidad postural (Hughes, Daniel, Kilford y Lees, 1992). Estos síntomas motores se producen como consecuencia de la pérdida de células dopaminérgicas de la sustancia negra en la pars compacta (Reuter et al., 2011; Opara et al., 2014; Morales-Gómez et al., 2018). Por lo general, también es característica la presencia de Cuerpos de Lewy en regiones corticales y ganglios basales (Irizarry et al., 1998; Rodríguez-Constenla, Cabo-López, Bellas-Lamas y Cebrián, 2010; Reuter et al., 2011).

Además de las alteraciones motoras también cursan con sintomatología no motora, siendo común las alteraciones cognitivas, la depresión, la fatiga, el dolor y las disfunciones cardiovasculares (Reuter et al., 2011; Brown, Duma, Piguet, Broe y Macefield, 2012; Salazar et al., 2017). Entre las alteraciones cognitivas son frecuentes los déficits ejecutivos y atencionales como resultado de una disrupción en el circuito fronto-estriatal, así como las alteraciones visuoespaciales y en la memoria visual (Rodríguez-Constenla et al., 2010; Salazar et al., 2017). Además, un 30-40% de esta población llega a sufrir demencia (Rodríguez-Constenla et al., 2010). Se ha considerado que la base anatomopatológica de la demencia en la EP es la acumulación de alfa-sinucleína, entre otras proteínas anómalas, a causa de la presencia de Cuerpos de Lewy, lo que conduciría a la muerte neuronal (Rodríguez-Constenla et al., 2010; Zhou, Barkow y Freed, 2017).

Debido a las limitaciones motoras y no motoras, los pacientes con EP, adquieren un estilo de vida sedentario (Reuter et al., 2011). Esta reducción del nivel de actividad física podría aumentar el riesgo de desarrollar demencia, puesto que existen evidencias del efecto que produce la práctica diaria de ejercicio físico en la función cognitiva además de la motora (Arcoverde, Deslandes, Araujo y Laks, 2011; Erickson, Weinstein y López, 2012; Nascimento, Varela, Ayan y Cancela, 2016). El impacto del ejercicio en el cerebro ha sido ampliamente estudiado en roedores. Uno de los principales cambios observados debido a la neuroplasticidad es en el hipocampo, cuya estructura está íntimamente relacionada con la memoria y tareas visuoespaciales (Firth et al., 2018). Los estudios con roedores muestran la existencia de neurogénesis en dicha área, así como la prevención del declive en la proliferación de células, propia

de la edad (Van Praag, 2008). Si bien estos hallazgos no han sido encontrados solo en animales, sino también en humanos, hallando una correlación positiva entre la actividad física y un mayor volumen de sustancia blanca (Sexton et al., 2016) y en regiones anteriores del hipocampo (Erickson et al., 2012; Firth et al., 2018). Indicando esto último una mejora en las funciones mnésicas (Erickson et al., 2012).

Los estudios realizados con población clínica han obtenido resultados similares. Una mayor actividad física no solo reduce el riesgo de deterioro cognitivo, sino que ralentiza la progresión de enfermedades como la EA (Erickson et al., 2012; Nascimento et al., 2016). Esto es debido a que una práctica regular de ejercicio produce cambios metabólicos y regula los mecanismos epigenéticos asociados a las enfermedades neurodegenerativas (Grazioli et al., 2017; Nascimento et al., 2016). No obstante, pese a las numerosas recomendaciones del ejercicio para la EP, existen menos estudios que muestren los beneficios a nivel cerebral. Guimares y Barbosa (2013) sugieren que un incremento en el patrón de actividad física produciría un mantenimiento o una mejora en los síntomas motores, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad.

La práctica regular de ejercicios aeróbicos como caminar, marcha nórdica (MN), bailar o montar en bicicleta, ayudan a mejorar el estado físico y a controlar la tensión arterial (TA) asociada a enfermedades cardiovasculares (McDaniel et al., 2014; Cugusi et al., 2015). Entre todas las actividades, la MN, ha tomado un interés especial en potenciar un estilo de vida más activo en pacientes con EP (Van Eijkeren et al., 2008; Warlop et al., 2017). Ha sido una de las elecciones más populares debido a la disminución del riesgo de caídas que supone esta práctica (Reuter et al., 2011). La MN consiste en caminar con palos especiales y coordinar las extremidades superiores e inferiores. Los pacientes deben caminar en posición vertical y realizar movimientos alternos, es decir, cuando un pie avanza también lo hace el brazo opuesto (Reuter et al., 2011). La literatura refiere numerosas mejoras, tanto a nivel motor como en la calidad de vida, tras varias sesiones (Van Eijkeren et al., 2008; Reuter et al., 2011; Tschentscher, Niedecker, Niebauer, 2013; Cugusi et al., 2015; Warlop et al., 2017), sin embargo, no existen estudios acerca de los beneficios en las funciones cognitivas superiores en enfermos de Parkinson.

De modo que surge una necesidad de crear un tratamiento de mayor calidad para tratar los déficits neurológicos de la enfermedad. Por tanto, el principal objetivo de este estudio será evaluar la efectividad de un programa de MN sobre los síntomas cognitivos, motores y funcionales en pacientes en estado leve o moderado con EP. Como objetivos secundarios, por un lado consideramos relevante comprobar la viabilidad y seguridad del programa de MN y, por otro lado, explorar el efecto de la MN sobre la TA. La primera hipótesis que se plantea es que la MN mejora la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria, las funciones ejecutivas, la visuoespacialidad, la coordinación, la alternancia motora, el equilibrio, la marcha, la fuerza muscular, la fatiga y la calidad de vida, síntomas que caracterizan a la EP. La segunda hipótesis del estudio es que el programa de MN es una intervención viable y segura para los pacientes con EP. La tercera hipótesis es que la MN mejorará los niveles de TA.

## 2. Metodología

### 2.1. Participantes

Se seleccionará un total de 254 pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson (EP) que reciben tratamiento en un hospital neurorehabilitador. Los criterios de inclusión son: (a) pacientes con edades comprendidas entre 40 y 65 años, (b) que muestren afectación leve o moderada, correspondiendo a los estadios 1-3 en la *Escala modificada de Hoehn y Yahr* (Hoehn y Yahr, 1967); (c) que sean capaces de mantener la bipedestación, (d) no presenten otra enfermedad o trastorno, y (e) estén en tratamiento. Se excluirán pacientes con: Una puntuación menor de 24 en el *Mini-Mental State Examination* (Folstein, Folstein y McHugh, 1975); contraindicaciones médicas y/o deficiencias visuales que impidan una correcta movilidad.

### 2.2. Instrumentos y materiales

**Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein y McHugh, 1975)** Utilizaremos la versión española de Lobo, Saz y Marcos (2002). Se trata de una prueba de screening para detectar demencia. Su administración es breve. Evalúa la orientación, la memoria, la atención, el cálculo y el lenguaje. Tiene una puntuación máxima de 30 puntos. 27 o más entra dentro de la normalidad. El punto de corte es 24, puesto que una puntuación de 24 o menos indica una sospecha patológica. Una puntuación entre 12-24 indica deterioro, mientras que si es inferior a 12 muestra demencia.

**Escala modificada de Hoehn y Yahr (Hoehn y Yahr, 1967)** Esta escala permite evaluar el grado de alteración de los síntomas motores de la EP. Está dividida en 5 estadios según la progresión de la enfermedad: 0= *no hay signos de enfermedad*; 1= *enfermedad exclusivamente unilateral*; 1,5= *afectación unilateral y axial*; 2= *afectación bilateral sin alteración del equilibrio*; 2,5= *afectación bilateral leve con recuperación en la retropulsión*; 3= *afectación bilateral leve-moderada, cierta inestabilidad postural, pero independiente*; 4= *incapacidad grave aún capaz de caminar sin ayuda*; y 5= *permanece en una silla de ruedas o en cama si no tiene ayuda*.

**Dígitos del WAIS-IV (De la Guía, Hernández, Paradell y Vallar, 2012)** Este subtest consta de dos partes, 16 series de dígitos directos y 14 series de inversos, las cuales evalúan atención y memoria de trabajo, respectivamente. La primera parte consiste en repetir la secuencia de números en el mismo orden en el que se ha leído, mientras que en la segunda parte se debe repetir en orden inverso. Se puntúa 0= *si no lo hace correctamente* y 1= *si lo hace correctamente*. La puntuación para orden directo va de 0 a 16, mientras que en orden inverso de 0 a 14 puntos.

**Cubos del WAIS-IV (De la Guía et al., 2012)** Esta subprueba trata de reproducir un modelo con cubos de colores rojo y blanco. La prueba consta de 10 modelos de cubos, 5 simples y 5 complejos. Cada modelo se puntúa con 0 si no es capaz de reproducirlo o sobrepasa el tiempo y, 4 si lo realiza correctamente. La puntuación total oscilará entre 0 y 40. Esta tarea evalúa la función visuoespacial y visuoconstructiva.

**Figura Compleja de Rey (De la Cruz, 1980)** Consiste en copiar y reproducir de memoria un dibujo geométrico. Evalúa las funciones ejecutivas (planificación), la

visuoespacialidad, visuoconstrucción y la memoria visual. La puntuación directa oscila entre 0 y 36. A mayor puntuación mejor ejecución.

**Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1964)** Consiste en memorizar una lista de 15 palabras que no tienen relación entre sí. Se lee la lista de palabras 5 veces y el sujeto debe mencionar aquellas que recuerde. Finalmente, a los 30 minutos se le pide que evoque las que recuerde. De esta forma evaluamos la memoria verbal a corto y largo plazo. Finalmente, se cuenta el número de palabras que recuerda en los 5 ensayos y en el de largo plazo.

**Test de Fluidez Verbal (Spreeen y Strauss, 1998)** Se divide en 2 pruebas: Fluidez fonológica, en la que el sujeto debe evocar todas las palabras que se le ocurran que empiecen por una determinada letra “F”, “A”, “S” durante 1 minuto, con la restricción de nombres propios, números y diminutivos-aumentativos; y fluidez semántica en la que debe nombrar, en 1 minuto, el mayor número de elementos dentro de una categoría semántica (animales, utensilios de cocina, países). La primera evalúa las funciones ejecutivas, entre ellas la inhibición, debido al requerimiento de un mayor esfuerzo para inhibir respuestas incorrectas, mientras que la segunda evalúa el acceso al léxico.

**Trail Making Test (Reitán, 1958)** Consta de dos partes: TMT-A que consiste en unir números en orden ascendente; y TMT-B que consiste en ir alternando números y letras de forma ascendente. Se mide el tiempo de ejecución y se registran los errores. El primero permite evaluar la atención sostenida, mientras que el segundo la atención alternante y la flexibilidad cognitiva. Ambos evalúan velocidad de procesamiento.

**Alternancias y coordinación motora de Luria (Manga y Ramos, 2000)** En las alternancias el sujeto debe alternar de la forma más rápida posible la secuencia “puño, canto, palma”. Debe realizarse con la mano izquierda y con la derecha, haciendo 10 repeticiones en cada mano. En la prueba de coordinación el sujeto debe realizar un movimiento alternante con cada uno de los brazos. Consiste en extender los brazos y, mientras cierra una mano debe abrir la otra, y viceversa. Ambas se puntúan de la siguiente manera: 1= *no es capaz de mantener la secuencia*; 2 = *mantiene la secuencia*. Esto nos permite evaluar las habilidades motoras.

**Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn y Elton, 1987)** La UPDRS es una de las escalas más frecuentemente utilizadas para evaluar la EP. Consta de 42 ítems divididos en cuatro partes: *Parte I (actividad mental, conducta y humor)*, *parte II (actividades cotidianas)*, *parte III (exploración motora)* y *parte IV (complicaciones del tratamiento)*. En este estudio únicamente se utilizará la *parte III* para evaluar el deterioro motor global. Esta parte consta de 14 preguntas (rango entre 0-108 puntos) acerca del funcionamiento motor. Una mayor puntuación en la escala indicará dificultades motoras.

**Escala de Daniels (Hislop, Avers y Brown, 2013)** Servirá para evaluar la fuerza muscular en una escala tipo Likert de 5 ítems, los cuales van desde 0 = *ninguna respuesta muscular* hasta 5 = *movimientos contra gravedad con total resistencia*.

**Escala de Berg (Berg, Wood-Dauphinee, Williams y Maki, 1992)** Este instrumento está formado por 14 ítems y evalúa el equilibrio. Consta de 5 opciones de respuesta,



cuyas puntuaciones van de 0 a 4 puntos. La suma total de las puntuaciones puede oscilar entre 0 y 56 puntos. Una mayor puntuación indica un mejor equilibrio.

**Escala de Tinetti (Tinetti, 1986)** Esta escala consiste en la observación del paciente. Está formada por dos subescalas, marcha y equilibrio, las cuales se evalúan por separado de 0 a 2 puntos según la dificultad del paciente. Finalmente se suman los resultados de la parte de equilibrio (rango entre 0-16 puntos) y los de la parte de marcha (rango entre 0-12 puntos). Valores entre 26 y 28 se consideran normales y resultados por debajo de 24 indican riesgo de caídas. Cuanto más baja sea la puntuación más riesgo existe.

**Parkinson's Disease Fatigue Scale (PFS-16) (Brown, Dittner, Findley y Wessely, 2005)** A través de los 16 ítems que conforman esta escala, se evaluará la fatiga. Los pacientes deben responder en una escala tipo Likert con 5 opciones de respuesta, desde 1 = *totalmente desacuerdo* a 5 = *totalmente de acuerdo*. La puntuación puede hallarse de dos maneras, por un lado, sumando los resultados obtenidos, cuyo rango va de 16-80 puntos y, por otro lado, dicotomizando las puntuaciones entre 1 y 0. Valiendo 1 la respuesta de *totalmente de acuerdo* y *de acuerdo* y el resto como 0. Siguiendo la corrección de este segundo método, una puntuación  $\geq 8$  indica la presencia de fatiga.

**39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) (Peto, Jenkinson, Fitzpatrick y Greengall, 1995)** Usaremos la versión validada en español de Martínez et al. (1999). Ésta permite la evaluación de la calidad de vida a través de 39 cuestiones divididas en 8 subescalas sobre: *Movilidad* (10 ítems), *AVDs* (6 ítems), *bienestar emocional* (6 ítems), *estigma* (4 ítems), *apoyo social* (3 ítems), *cognición* (4 ítems), *comunicación* (3 ítems) y *malestar corporal* (3 ítems). Evalúa la frecuencia de diversas dificultades (e.g., "Problemas para moverse en sitios públicos") mediante una escala tipo Likert, en la que 0 = *nunca*, 1 = *ocasionalmente*, 2 = *algunas veces*, 3 = *frecuentemente* y 4 = *siempre*. La suma total de las puntuaciones va de 0 a 156 puntos, por lo que a mayor puntuación peor calidad de vida.

### 2.3. Aspectos éticos

Primeramente, se proporcionará una hoja de información a los pacientes donde se informará de la naturaleza del estudio, objetivos, etc. A continuación se les solicitará el consentimiento informado en el que se pedirá la participación en el estudio con el objetivo de avanzar la investigación sobre la EP y su tratamiento. En él se explicarán los derechos de los participantes, remarcando la voluntariedad de participar en el estudio, así como el abandono voluntario si algún sujeto lo desea. El investigador deberá cerciorarse de que todos los participantes comprenden toda la información.

El proyecto deberá ajustarse a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica, protegiendo la identidad y dignidad de los participantes, y garantizando la cesión de datos personales para el estudio de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y al Real Decreto 1720/2007, de 21 de Diciembre. Restringiendo su acceso al personal autorizado e identificando con código los pacientes de modo que sus datos clínicos no se relacionen con sus datos personales. Todos los procedimientos deberán ser

aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de acuerdo a los principios recogidos en la Declaración de Helsinki.

## 2.4. Diseño y procedimiento

El cálculo del volumen de la muestra se realiza mediante la fórmula del tamaño muestral desconociendo el tamaño de la población. Con un nivel de confianza del 95%, una precisión del 3% y una proporción del 5% de probabilidad de fracaso, se obtiene una muestra de 203 sujetos.

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q}{d^2} = \frac{1,96^2 \times 0,95 \times 0,05}{0,03^2} = 203$$

Nota: Z = nivel de confianza, p = probabilidad de éxito, q = (1- p) probabilidad de fracaso, d = precisión (error máximo admisible en términos de proporción).

Este total de pacientes es la muestra mínima necesaria para observar diferencias estadísticamente significativas en el estudio. No obstante, hay que tener en cuenta el número de abandonos, por lo que debemos incrementar el tamaño muestral. En este caso, podemos estimar en un 20% el porcentaje de abandonos.

$$Na = n \cdot \frac{1}{1 - R} = 203 \cdot \frac{1}{1 - 0,2} = 254$$

Nota: Na = número de sujetos ajustados a las pérdidas, n = número de sujetos sin pérdidas, R = proporción esperada de pérdidas.

Mediante esta fórmula ajustamos la muestra en base a un 20% más del tamaño muestral inicial, por tanto, serán necesarios 254 pacientes para llevar a cabo el estudio. Para su realización utilizaremos un diseño experimental unifactorial intersujetos. En él, pretendemos ver si la variable independiente (VI) (tipo de tratamiento) producirá o no cambios en los valores de las variables dependientes (VDs) (funciones cognitivas, motoras, fatiga, calidad de vida y TA).

Los participantes del estudio serán asignados al azar al grupo experimental (GE) o al grupo control (GC). La aleatorización se realizará mediante una lista por bloques permutados y generada por ordenador, para poder asegurar que los dos grupos tengan el mismo número de pacientes en cada uno. A ambos grupos se les realizarán dos valoraciones, una al inicio del proyecto y otra una vez finalizado. El GC únicamente realizará el tratamiento convencional, que consistirá en potenciar la musculatura a través de diferentes actividades para conservar el tono muscular y el rango de amplitud de movimiento, así como en mantener las funciones cognitivas o de comunicación, en función de las dificultades del paciente. Dicho tratamiento se llevará a cabo 1 vez por semana durante 3 meses, con una duración de 45 minutos cada sesión. En total realizarán 12 sesiones. En cambio, al GE, además del tratamiento convencional (12 sesiones), se le aplicará un programa de MN. La MN se realizará 2 veces por semana durante un periodo de 3 meses, realizando un total de 24 sesiones. Así pues, el GC llevará a cabo 12 sesiones, mientras que los participantes del GE realizarán un total de 36 sesiones. Para llevar a cabo el programa de MN y, dado que la muestra es grande, se formarán 3 grupos de 25 sujetos y 2 grupos de 26 sujetos.

A todos los participantes se les evaluará las funciones cognitivas y motoras, la calidad de vida y la fatiga con los instrumentos mencionados previamente, antes de empezar el programa de MN. El GE realizará dos sesiones de entrenamiento, de 45 minutos, una semana antes de las sesiones experimentales. En ellas serán instruidos por cinco profesionales del centro, un profesional por cada grupo, para aprender la técnica. Asimismo, esto servirá para que cada uno de los participantes se ajuste los bastones a su medida. De esta forma nos aseguramos que se realiza correctamente la práctica deportiva. El entrenamiento se realizará dentro del centro. Siendo éste un ambiente más óptimo para evitar las perturbaciones externas que puedan interferir en la focalización de la atención para la puesta en práctica. Antes de poner en marcha las sesiones experimentales se comprobará que todos los participantes se han familiarizado con el método, siempre respetando el proceso de aprendizaje de cada uno de ellos.

Las sesiones experimentales tendrán una duración de 45 minutos, las cuales se llevarán a cabo fuera del centro. Se empezará recorriendo una distancia de 0,5 km en la primera sesión y terminando, la última sesión, con un recorrido de 4 km. Cada dos semanas se aumentará progresivamente la distancia, favoreciendo la resistencia y reduciendo la fatiga. Tras los tres meses de tratamiento (12 semanas) todos los participantes (GE y GC) serán vueltos a evaluar, con la finalidad de observar cambios en comparación con la línea base. Ver cronograma Gantt (Tabla I).

Actividades	Duración	Semanas																													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Revisión bibliográfica	2 semanas	■	■																												
Planteamiento del problema y objetivo	1 semana			■																											
Definición de la muestra	1 semana			■																											
Preparación de instrumentos	1 semana				■																										
Selección de la muestra	6 semanas				■	■	■	■	■	■	■																				
Pre-evaluación	2 semanas										■	■																			
Sesiones de entrenamiento	1 semana												■																		
Tratamiento	12 semanas														■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Registro de seguridad	12 semanas														■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Post-evaluación	2 semanas																												■	■	
Introducción de datos	1 semana																														■
Análisis de datos	1 semana																														■

Tabla I. Programación de tareas.

Para controlar la seguridad de la intervención de MN, se registrará el número de sesiones, la duración, la longitud del trayecto, el número de caídas y la tensión arterial (TA) de los pacientes. Consideramos la TA normal el rango entre 90/60 y 130/80mmHg, según la Sociedad Española de Cardiología (2017). Siendo hipertensión o hipotensión aquellas puntuaciones que estén por debajo de 90/60 o por encima de 130/80 mmHg. Los valores de la TA se registrarán 15 minutos antes de las sesiones y 15 minutos tras terminarlas.

## 2.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevará a cabo a través del IBM SPSS Statistics 22. Las variables estarán representadas mediante estadísticos descriptivos en forma de Media  $\pm$  DT. Para determinar el efecto de la intervención realizaremos una diferencia de medias entre los valores pre y post-tratamiento entre los sujetos de un mismo grupo, utilizando la prueba paramétrica de la t de Student para muestras relacionadas en caso de que la distribución sea normal, o la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon si la distribución no es normal. Para realizar la comparación intergrupual utilizaremos la prueba de t de Student para muestras independientes o la U de Mann-Whitney, dependiendo si la VD sigue una distribución normal o no, respectivamente. El nivel de significación será del 5% ( $p \leq 0.05$ ) con un IC 95%. Finalmente, los datos del análisis de viabilidad de la intervención de MN serán analizados mediante estadísticos descriptivos.

## 3. Resultados esperados

### 3.1. Características de los participantes

En el programa se incluirá un total de 254 pacientes (GE: 127; GC: 127), cuyas edades varían de 40 a 65 años. Los participantes de ambos grupos deberán presentar una severidad leve o moderada de la EP, correspondiendo a los estadios de 1 a 3 según la Escala modificada de Hoehn y Yahr. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se resumen utilizando la Media  $\pm$  DT.

### 3.2. Síntomas motores

Todos los sujetos serán reevaluados tras las 12 semanas del programa de MN. Se esperan encontrar mejoras significativas en los síntomas motores del GE ( $p \leq 0,05$ ), en comparación con los resultados obtenidos por el GC.

En estudios anteriores, Reuter et al. (2011), determinaron que el 83,3% de un grupo de pacientes con EP mejoraba más de 5 puntos en el UPDRS-III tras 6 meses de tratamiento con MN ( $p < 0.001$ ). La mejora media era de  $6.4 \pm 4.1$ . En un estudio llevado a cabo por Cugusi et al. (2015), recientemente, hallaron resultados que iban en la misma dirección. Observaron que tras 3 meses de duración de un programa de MN había mejoras significativas en los síntomas motores de pacientes con EP con severidad leve y moderada, cuyas edades estaban comprendidas entre 40 y 80 años. Encontraron que la puntuación media en el grupo de MN se reducía 6,5 puntos en los resultados del UPDRS-III una vez terminado el tratamiento (MNpre:  $25.3 \pm 11.1$ ; MNpost:  $18.8 \pm 12.3$ ) ( $p < 0.005$ ). En cambio, el GC incrementó la puntuación (GCpre:  $25 \pm 11.8$ ; GCpost:  $26 \pm 11.9$ ) ( $p < 0.005$ ). Así pues, dadas las similitudes sociodemográficas y metodológicas con nuestro estudio, esperaremos una reducción del 25,7% en las puntuaciones del UPDRS-III en el GE, mientras que en el GC podríamos esperar un incremento del 4%. Asimismo, Reuter et al. (2011) observaron que los pacientes de MN al finalizar la intervención eran más rápidos en alternar movimientos ( $p < 0.003$ ) y mejoraron la inestabilidad postural ( $p < 0.004$ ), el patrón de la marcha ( $p < 0.004$ ) y el equilibrio ( $p < 0.001$ ) evaluado por la Escala de Berg. Por

tanto, en base a estos hallazgos pretenderemos observar un aumento de las puntuaciones en las alternancias motoras y la coordinación motora de Luria en el GE ( $p \leq 0.05$ ). No observando mejora en el GC ( $p = n.s$ ). De la misma manera esperaremos detectar un incremento en la puntuación de la escala de Tinetti y Berg para el equilibrio ( $p \leq 0.05$ ) en el GE. Finalmente, debido al incremento progresivo de la longitud del trayecto a lo largo de las sesiones, se esperan encontrar cambios significativos en el GE en la Escala de Daniels para la fuerza ( $p \leq 0.05$ ) y en la Escala de Tinetti para la marcha ( $p \leq 0.05$ ). No esperamos cambios significativos en el GC ( $p = n.s$ ) para el equilibrio, fuerza muscular y marcha. Esto cuadraría con los resultados de Cugusi et al. (2015) quienes observaron un incremento de la fuerza muscular en las extremidades inferiores ( $p < 0.005$ ).

### 3.3. Síntomas cognitivos y funcionales

El ejercicio físico ha sido asociado con una mejora de las funciones cognitivas, tales como la atención, la capacidad verbal, el aprendizaje espacial, la flexibilidad cognitiva y la memoria (Nascimento et al., 2016; Warlop et al., 2017; Woost et al., 2018; Firth et al., 2018). Por tanto, esperamos cambios significativos en la sintomatología no motora en el GE en comparación con el GC. Así pues, esperamos un incremento en las puntuaciones del RAVLT ( $p \leq 0.05$ ), FCR ( $p \leq 0.05$ ), dígitos ( $p \leq 0,05$ ), cubos ( $p \leq 0.05$ ) y fluencias ( $p \leq 0.05$ ) y una disminución del tiempo de ejecución en el TMT-A ( $p \leq 0.05$ ) y TMT-B ( $p \leq 0.05$ ).

Cugusi et al. (2015) hallaron puntuaciones significativamente inferiores en el PFS-16 en el grupo experimental tras la intervención de MN (GEpre:  $51.1 \pm 11.2$ ; GCpost:  $40.4 \pm 13.6$ ) ( $p \leq 0.05$ ), comparado con el grupo control (GCpre:  $48.2 \pm 14.7$ ; GCpost:  $48.8 \pm 14.6$ ) ( $p = n.s$ ). Por tanto, esperaremos conseguir una mejor resistencia a la fatiga y, por tanto, estimamos que la puntuación en el PFS-16 será un 21% menor en el GE después del tratamiento. No viendo cambios significativos en el GC.

Los resultados del estudio de Reuter et al. (2011) indican que los sujetos, tras la aplicación de un programa de MN, reducían las puntuaciones en el PDQ-39 indicando una mejora calidad de vida ( $p < 0.001$ ). Por tanto, en nuestro estudio esperamos obtener puntuaciones significativamente menores en el GE tras la intervención ( $p \leq 0.05$ ) y en comparación con el GC ( $p = n. s$ ).

### 3.4. Análisis de viabilidad y seguridad

La complicación más común en la práctica de MN son las caídas y, como consecuencia, lesiones en extremidades superiores o inferiores. Raramente ocurren lesiones en el ligamento, luxaciones, dislocaciones, etc. Sin embargo, una adecuada educación y colocación de los bastones antes de las sesiones experimentales, actuarían como medidas preventivas para evitar lesiones (Knobloch y Vogt, 2006). Por tanto, esperamos que el programa de MN sea bien tolerado por los participantes y que no se produzca ninguna complicación o efecto adverso durante la realización del tratamiento. Siguiendo los resultados de Knobloch y Vogt (2006) únicamente esperamos que un 5% de los pacientes no complete las sesiones debido a lesiones menores, como por ejemplo dolor muscular.

Esperamos que la mayoría de los participantes presenten TA dentro de los rangos de normalidad, 90/60-130/80mmHg. No obstante, cabrá esperar que un bajo porcentaje de los participantes muestren valores fuera del rango que consideraríamos seguro antes o después de la intervención. Consideramos esta posibilidad puesto que existen estudios que refieren que los enfermos de Parkinson pueden presentar hipotensión ortostática o hipertensión supina, bien debido a la enfermedad o como consecuencia de efectos adversos de la medicación (Suárez-Moro y Castaño-García, 2010; Cervantes-Arriaga y Rodríguez-Violante, 2011; Martínez-Fernández, Gasca-Salas, Sánchez-Ferro y Obeso, 2016).

Por otro lado, esperamos que el programa de MN, a lo largo de los 3 meses, ayude a controlar y mantener la TA dentro de los rangos de normalidad, ya que la práctica diaria de ejercicio está asociada con beneficios en el sistema cardiovascular (Knobloch y Vogt, 2006). Estos beneficios mejorarían el estado físico, a la vez que podrían optimizar las habilidades motoras de la EP, mejorar la calidad de vida y retrasar otras complicaciones como demencia (Cugusi et al., 2015).

#### **4. Discusión: Viabilidad e impacto**

La etiología de la EP sigue siendo desconocida y, en términos generales, se ha sugerido que podría estar causada por una combinación de factores genéticos y ambientales, considerándose el envejecimiento como el principal factor de riesgo. Entre los factores ambientales destacan la exposición a pesticidas o traumatismos craneoencefálicos como un aumento de riesgo (Martínez-Fernández et al., 2016). A día de hoy, no existe cura para la enfermedad, por lo que el tratamiento va dirigido a mejorar los síntomas y la calidad de vida. Sin embargo, a pesar del tratamiento farmacológico, los síntomas empeoran progresivamente, conduciendo a una mayor discapacidad (Cugusi et al., 2015). Esto produce en el paciente una falta de autonomía y, por tanto, una mayor dependencia hacia el cuidador. Todo esto impacta en la vida social y psicológica, tanto del enfermo como de la familia y/o cuidador (Arroyo y Finkel, 2013). Como resultado de esta nueva realidad, se estima que los costes en esta población son mayores, teniendo en cuenta los gastos directos e indirectos, entre ellos el tratamiento farmacológico, el tratamiento neurorehabilitador, las modificaciones del hogar, los ingresos, etc. (Cubo, Martínez, González y Frades, 2009). La enfermedad constituye, por tanto, un problema que afecta a todas las áreas de los pacientes.

A través del presente estudio pretendemos evaluar el impacto que produce un programa de MN en pacientes con EP leve y moderado. Numerosos estudios describen los beneficios cognitivos, motores y funcionales de la práctica diaria de ejercicio, por ello esperamos que este tratamiento produzca cambios significativos en la sintomatología clínica de la EP. No esperamos que los participantes presenten complicaciones o efectos adversos, puesto que la MN es una práctica segura y con una muy baja probabilidad de lesión (Knobloch y Vogt, 2006). Esperamos que el dominio de la técnica varíe entre los participantes, pero que aprendan un manejo adecuado. Finalmente, puede aparecer dolor muscular en las primeras sesiones pero que desaparecerá con la práctica.

Los estudios confirman que un programa de MN tiene un impacto beneficioso en la sintomatología motora de la EP (Cugusi et al., 2015). De acuerdo a estos hallazgos, el grupo de pacientes sometido al programa de MN en nuestro estudio, deberá mostrar cambios significativos en los síntomas motores. De tal modo que se produzca una mejoría en la autonomía y la seguridad a la hora de caminar. En detalle, esto implica no solo una mejora del 25,7% en los síntomas cardinales del Parkinson (UPDRS-III), tales como la bradicinesia, la rigidez, el temblor, la inestabilidad postural y/o la congelación de la marcha, sino también en la alternancia (batería de Luria), la coordinación motora (batería de Luria), la marcha (Escala Tinetti), el equilibrio (Escala Tinetti y Escala Berg) y la fuerza (Escala de Daniels), principalmente, de las extremidades inferiores (Reuter et al., 2011; Cugusi et al., 2015).

La literatura refiere que los pacientes con EP presentan una marcha disfuncional que suele consistir en una disminución de la velocidad, una longitud de zancada menor y ausencia de braceo (Reuter et al., 2011; Salazar et al., 2017; Warlop et al., 2017). Existen evidencias que un programa de entrenamiento en equilibrio, como la MN, cuyo ejercicio físico implica el uso de bastones específicos para coordinar las extremidades superiores e inferiores, mejora la inestabilidad postural, la velocidad, el patrón y el control de la marcha debido a los movimientos rítmicos que se realizan (McKeon et al., 2008; van Eijkeren et al., 2008; Reuter et al., 2011; Guimaraes y Barbosa, 2013; Warlop et al., 2017). Los resultados de un estudio llevado a cabo por Carvalho et al. (2015) también corroboran que la práctica de un ejercicio aeróbico mejora la fuerza muscular de las extremidades superiores e inferiores además de la resistencia, la velocidad de la marcha y el equilibrio.

Consideramos que la práctica de MN y, por consiguiente, los efectos producidos en los síntomas motores darán lugar a una disminución en el riesgo de caídas, de acuerdo con Johnson et al. (2013), quienes sugieren que existe una correlación entre el equilibrio/postura y el riesgo de caídas. Todas estas mejoras ocasionarán cambios significativos en la puntuación del UPDRS-III (Reuter et al., 2011; Cugusi et al., 2015) y, como mencionamos anteriormente, esperamos una mejora media de 6.5 puntos en dicha escala. Cabe destacar que una reducción de 5 puntos, comparado con la línea base, es clínicamente relevante (Schrag, Sampaio, Counsell y Poewe, 2006).

Con frecuencia los enfermos de Parkinson cursan con alteraciones cognitivas que determinan, en mayor o menor medida, una dificultad en el correcto desarrollo de las Actividades de la Vida Diaria (AVDs). Por ello, a diferencia de estudios anteriores, pretendemos observar los posibles impactos que un programa de MN podría tener en las funciones cognitivas. Diversos estudios muestran una consistente correlación entre el ejercicio aeróbico y la reducción del deterioro cognitivo en enfermedades neurodegenerativas (Erickson et al., 2012; Nascimento et al., 2015; Zhou et al., 2017). Recientemente, Zhou et al. (2017), mediante análisis bioquímicos demostraron que, tras 3 meses de entrenamiento físico, ratones con EP tenían concentraciones significativamente mayores de proteína DJ-1, la cual se ha sugerido que tiene un papel en la actividad motora, Hsp70 y BDNF, que participa en la formación de la memoria. Por el contrario, se observaron menores cantidades de  $\alpha$ -sinucleína. Esto sugiere que el ejercicio físico actuaría como factor neuroprotector en la enfermedad.

Paralelamente, otros estudios han mostrado el gran impacto del ejercicio en el hipocampo, especialmente en el giro dentado, en cuya región se produce una mayor neurogénesis, sinaptogénesis y potenciación a largo plazo, las cuales están mediadas por un incremento de BDNF y VEGF (Erickson, Miller y Roecklein, 2012; Firth et al., 2018; Woost et al., 2018). Como resultado se produce un aumento del volumen hipocampal así como un incremento en la conectividad entre regiones frontales e hipocampales, lo cual tiene importantes implicaciones en el rendimiento cognitivo, principalmente en la memoria y tareas visuoespaciales (Voss et al., 2010; Erickson et al., 2012; Nascimento et al., 2016; Firth et al., 2018). Así pues, los cambios moleculares y estructurales producidos por la MN, explicarían los cambios en los resultados del RAVLT y la FCR, reflejando mejoras tanto en la memoria verbal, a corto y largo plazo, como en la memoria visual, respectivamente. Esto podría sugerir que los pacientes con EP en estadios tempranos mantienen la capacidad de aprendizaje, ya que también son capaces de aprender la técnica de MN (Reuter et al., 2011). Otro aspecto a considerar son las mejoras en los cubos del WAIS-IV, además de la FCR, debido a la relación entre el hipocampo y tareas visuoespaciales.

Es necesario un alto nivel atencional en la práctica de MN debido a la acción intencional para realizar movimientos coordinados entre las extremidades superiores e inferiores (Van Eijkeren et al., 2008; Warlop et al., 2017). Esto les permite ser conscientes de los movimientos que deben realizar para caminar, así como de la longitud de su zancada (Van Eijkeren et al., 2008). Sospechamos, pues, que el GE podrían tener cambios significativos en el sistema atencional y, por tanto, mejorar las puntuaciones en los dígitos directos del WAIS-IV y el tiempo de ejecución del TMT-A. Esto último implicaría una mejora en la velocidad de procesamiento de la información.

Voss et al. (2010) encontraron que el aumento en la conectividad funcional entre el hipocampo y áreas frontales, tras un entrenamiento aeróbico, estaba asociado a una mejora en la función ejecutiva. Cabe decir que ésta tiene un papel activo en la MN, puesto que los sujetos deben ser capaces de ejecutar simultáneamente un plan cognitivo y motor, así como responder rápidamente a cualquier imprevisto (Salazar et al., 2017). Estudios reportan los beneficios en las funciones ejecutivas (inhibición, memoria de trabajo, toma de decisiones, flexibilidad, planificación, etc.) tras el ejercicio (Colcombe y Kramer, 2003). Esto explicaría las posibles mejoras en el cambio atencional (TMT-B), fluencias y memoria de trabajo (dígitos inversos del WAIS-IV).

Además de los efectos cognitivos y motores, también se ha investigado el impacto en la capacidad funcional. Coincidiendo con Cugusi et al. (2015), el efecto del tratamiento no solo produce la mejora de la fatiga (PF-16), sino también en la calidad de vida (PDQ-39). De acuerdo al estudio de Reuter et al. (2011), la mayoría de pacientes con EP refirieron una mejor calidad de vida una vez terminado el programa de MN. Sugieren que el aspecto social del entrenamiento podría contribuir a su mejora y, por tanto, ocasionaría una reducción en los resultados del PDQ-39 en nuestro estudio. Otra posible explicación es que la fatiga afecta considerablemente a la calidad de vida, por ello, una reducción de la misma conduciría a una mejor calidad de vida (Cugusi et al., 2015). Cabe destacar que disfunciones cardiovasculares como la hipotensión



ortostática, tienen repercusión en las AVDs (Cervantes-Arriaga y Rodríguez-Violante, 2011), por ello, la regulación de la TA podrá mejorar la calidad de vida.

Hay algunas limitaciones en nuestro estudio que deberíamos tener en cuenta. Examinamos pacientes con EP leve y moderado, por lo que no podremos generalizar los resultados a individuos con la enfermedad más avanzada. La falta de control de variables extrañas podría afectar a los resultados. Si bien pacientes con EP suelen tender al sedentarismo, la actividad física habitual no fue evaluada, por lo que los participantes podrían realizar cualquier otra práctica. Aunque los estudios muestren una asociación entre la práctica de MN y beneficios en la EP, deberíamos tener en cuenta que la práctica de cualquier otro ejercicio en el GE o GC podría influir significativamente en los resultados.

Mientras que estudios anteriores se han centrado en evaluar la influencia de la MN en los aspectos motores y en la calidad de vida, ninguno ha evaluado los beneficios de un programa de MN a nivel neuropsicológico. Por lo que este estudio podría ofrecer una nueva perspectiva para mejorar el tratamiento de la EP, de tal forma que se reduzca el número de pacientes que acaba desarrollando mayores complicaciones motoras y no motoras, llegando incluso a sufrir demencia. Esto implicaría una reducción en el gasto económico, a la vez que una disminución en el impacto social y clínico asociado a estas fases. No obstante, hacen falta más estudios para determinar la efectividad a nivel cognitivo.

En conclusión, la MN es un tratamiento viable y seguro que no pone en riesgo al paciente. De modo que, es necesario incluir nuevos tratamientos que permitan maximizar la autonomía y la calidad de vida de los pacientes. Estudios con animales sugieren que la combinación de un ambiente enriquecedor y deporte conducen a un efecto aditivo sobre la neurogénesis (Woost et al., 2018). Por tanto, la aplicación de un programa de MN, junto con la intervención convencional para la EP, sería beneficiosa para mantener y/o mejorar las alteraciones cognitivas, motoras y funcionales derivadas de la enfermedad, especialmente en estadios tempranos, así como para obtener beneficios en el estado de salud.

## 5. Referencias bibliográficas

- Arroyo, M. y Finkel, L. (2013). Dependencia e impacto social de la enfermedad de Parkinson. *Revista Española de Discapacidad*, 1(2), 25-49.
- Arcoverde, C., Deslandes, A., Araujo, N., y Laks, J. (2011). Ejercicio físico y demencia mixta: un caso clínico. *Psicogeriatría*, 3(2), 93-96.
- Berg, K. O., Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I., y Maki, B. (1992). Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Canadian Journal of Public Health*, 83(2), S7-S11.
- Brown, R. G., Dittner, A., Findley, L., y Wessely, S. C. (2005). *The Parkinson fatigue scale. Parkinsonism Relat Disord*, 11, 49-55.
- Brown, R., Duma, S., Pigué, O., Broe, G. A., y Macefield, V. G. (2012). Clin Auton Res, 22, 191-196. doi 10.1007/s10286-012-0163-9

- Carvalho, A., Barbirato, D., Araujo, N., Martins, J. V., Cavalcanti, J. L. S., Santos, T. M., Countinho, E. S., Laks, J., y Deslandes, A. C. (2015). Comparison of strength training, aerobic training, and additional physical therapy as supplementary treatments for Parkinson's disease: pilot study. *Clinical Interventions in Aging, 10*, 183-191.
- Cervantes-Arriaga, A. y Rodríguez-Violante, M. (2011). Disfunción no motora en la enfermedad de Parkinson: Una enfermedad neurológica con manifestaciones multisistémicas. *Med Int Mex, 27*(1), 29-37.
- Colcombe, S. y Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science, 14*(2), 125-130.
- Cubo, E., Martínez, P., González, M., y Frades, B. (2009). Impacto de los síntomas motores y no motores en los costes directos e indirectos de la enfermedad de Parkinson. *Neurología, 24*(1), 15-23.
- Cugusi, L., Solla, P., Serpe, R., Carzedda, T., Piras, L., Oggianu, M., Gabba, S., Di Blasio, A., Bergamin, M., Cannas, A., Marrosu, F., y Mercurio, G. (2015). Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation, 37*(2015), 245-254. doi:10.3233/NRE-151257
- De la Cruz, M. A. (1980). *Manual (3ª edición revisada) Rey. Test de copia de una figura compleja*. Madrid, España: TEA Ediciones.
- De la Guía, E., Hernández, A., Paradell, E., y Vallar, F. (2012). *WAIS-IV. Escala de inteligencia de Weschler para adultos-IV. Manual de corrección y aplicación*. Madrid, España: Pearson Clinical & Talent Assessment.
- Erickson, K. I., Miller, D. L., y Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: Interactions between exercise, depression and BDNF. *Neuroscientist, 18*(1), 82-97. doi:10.1177/1073858410397054.
- Erickson, K. I., Weinstein, A. M., y Lopez, O. L. (2012). Physical activity, brain plasticity and Alzheimer's Disease. *Arch Med Res, 43*(8), 615-621.
- Fahn, S., y Elton, R. L. (1987). UPDRS program members. Unified Parkinson's disease rating scale. En S. Fahn, C. D. Marsden, M. Goldstein y D. B. Calne (Eds.), *Recent developments in Parkinson's disease* (pp. 143-163). Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information.
- Firth, J, Stubbs, B., Vancampfort, D., Schuch, F., Lagopoulos, J., Rosenbaum, S., y Ward, P. B. (2018). Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis. *Neuroimage, 166*, 230-238.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., y 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*, 196-198.

- García-Ramos, R., López, E. V., Ballesteros, L., Jesús, S., y Mir, P. (2016). Informe de la fundación el cerebro sobre el impacto social en la enfermedad de Parkinson en España. *Neurología*, 31(6), 401-413. doi.org/10.1016/j.nrl.2013.04.008
- Grazioli, E., Dimauro, I., Mercatelli, N., Wang, G., Pitsiladis, Y., Di Luigi, L., y Caporossi, D. (2016). Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. *BMC Genomics*, 18(8), 111-123. doi 10.1186/s12864-017-4193-5
- Guimaraes, A. V., y Barbosa, A. R. (2013). Motor performance and habitual physical activity in individuals with Parkinson's disease. *Rev Andal Med Deporte*, 6(3), 96-100.
- Hislop, H., Avers, D., y Brown, M. (2013). *Daniels and Worthingham's Muscle Testing (9<sup>th</sup> Edition). Techniques of Manual Examination and Performance Testing*. NY: Elsevier.
- Hoehn, N. M., y Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., y Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinic-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 55, 181-184.
- Irizarry, M. C., Growdon, W., Gómez-Isla, T., Newell, K., George, J. M., Clayton, D. F., y Hyman, B. T. (1998). Nigral and cortical lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's Disease and cortical lewy body disease contain alfa-synuclein immunoreactivity. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57(4), 334-337.
- Johnson, L., James, I., Rodrigues, J., Stell, R., Thickbroom, G., y Mastaglia, F. (2013). Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(6), 1250-1256.
- Knobloch, K. y Vogt, P. M. (2006). Nordic pole walking injuries-nordic walking thumb as novel injury entity. *Sportverletzung Sportschaden*, 20(3), 137-142.
- Lobo, A., Saz, P., y Marcos, G. (2002). *MMSE examen cognoscitivo mini-mental*. Madrid: TEA Ediciones.
- Manga, D. y Ramos, F. (2000). *Luria-DNA (Batería Luria de diagnóstico neuropsicológico de adultos)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Martínez, M. P., Frades, B., Jiménez, J. F. J., Pondal, M., López, J. J., Vela, L., Vázquez, A., del Val, F. J., Diví, M., Fabregat, N., Tuldrá, A., Crespo, M. M. C., y Molinero, L. M. (1999). The PDQ-39 Spanish version: reliability and correlation with the short-form health survey (SF-36). *Neurología*, 14(4), 159-63.
- Martínez-Fernández, R., Gasca-Salas, C., Sánchez-Ferro, A., y Obeso, J. A. (2016). Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Rev Med Clin Condes*, 27(3), 363-379.

- McDaniel, M. A., Bugg, J. M., Waldum, E. R., Dufault, C., Meyer, A., Binder, E. F., Johanning, J., Zheng, J., y Schechtman, K. B. (2014). Effects of cognitive training with and without aerobic exercise on cognitively demanding everyday activities. *Psychology and Aging*, 29(3), 717-730. doi.org/10.1037/a0037363
- Mckeon, P. P., Ingersoll, C. D., Kerrigan, D. C., Saliba, E., Bennet, B. C., y Hertel, J. (2008). Balance training improves function and postural control in those with chronic ankle instability. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(10), 1810-1819.
- Morales-Gómez, S., Elizagaray-García, I., Yepes-Rojas, O., Puente-Ranea, L., y Gil-Martínez, A. (2018). Efectividad de los programas de inmersión virtual en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Revisión sistemática. *Rev Neurol*, 66(3), 69-80.
- Nascimento, C. M. C., Varela, S., Ayan, C., y Cancela, J. M. (2016). Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su preinscripción en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Andal Med Deporte*, 9(1), 32-40. doi.org/10.1016/j.ramd.2015.02.003
- Opara, J. A., Malecki, A., Malecka, E., y Socha, T. (2017). Motor assessment in Parkinson's disease. *Annals of Agricultural and Environment Medicine*, 24(3), 411-415. doi: 10.5604/12321966.1232774
- Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., y Greengall, R. (1995). The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*, 4, 241-8.
- Reitán, R. M. (1958). Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills*, 8, 271-276.
- Reuter, I., Mehnert, S., Leone, P., Kaps, M., Oechsner, M., y Engelhardt, M. (2011). Effects of a flexibility and relaxation programme, walking, and Nordic walking on parkinson's disease. *Journal of Aging Research*, 2011, 1-18. doi:10.4061/2011/232473
- Rey, A. (1964). *Auditory-Verbal Learning Test (AVLT)*. Press Universitaire de France.
- Rodríguez-Constenla, I., Cabo-López, I., Bellas-Lamas, P., y Cebrián, E. (2010). Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*, 50(2), S33-S39.
- Salazar, R. D., Ren, X., Ellis, T. D., Toraif, N., Barthelemy, O. J., Neargarder, S., y Cronin-Golomb, A. (2017). Dual tasking in Parkinson's disease: Cognitive consequences while walking. *Neuropsychology*, 31(6), 613-623.
- Schrag, A., Sampaio, C., Counsell, N., y Poewe, W. (2006). Minimal clinically important change on the Unified Parkinson's disease rating scale. *Movement Disorders*, 21(8), 543-548.
- Sexton, C. E., Betts, J. F., Demnitz, N., Dawes, H., Ebmeier, K. P., Johansen-Berg, H. (2016). A systematic review of MRI studies examining the relationship between

- physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *Neuroimage*, 131, 81-90.
- Sociedad Española de Cardiología. (2017). *Lo mejor de AHA 17: Guías de hipertensión, ¿dónde están los límites?* Revista Española de Cardiología.
- Spreen, O. y Strauss, E. (1998). *A Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary (2nd ed.)*. New York, NY: Oxford University Press.
- Suárez-Moro, R. y Castaño-García, B. (2010). Trastornos cardiovasculares en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*, 50(2), S59-S63.
- Tinetti, M. E. (1986). Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *Journal of the American Geriatric Society*, 34(2), 119-126.
- Tschentscher, M., Niederseer, D., y Niebauer, J. (2013). Health benefits of Nordic Walking. A systematic review. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(1), 76-84. doi.org/10.1016/j.amepre.2012.09.043
- Van Eijkeren, F. J., Reijmers, R. S., Kleinveld, M. J., Minten, A., Bruggen, J. P., y Bloem, B. R. (2008). Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(15), 2239-2243.
- Van Praag, H. (2008). Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromuscular Med*, 10, 128-140.
- Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Heo, S., Szabo, A. N., White, S. M., Wójcicki, T. R., Mailey, E. L., Gothe, N., Olson, E. A., McAuley, E., y Kramer, A. F. (2010). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2, 1-17.
- Warlop, T., Detrembleur, C., Lopez, M. B., Stoquart, G., Lejeune, T., y Jeanjean, A. (2017). Does Nordic Walking restore the temporal organization of gait variability in Parkinson's disease? *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 14(17), 1-11. doi: 10.1186/s12984-017-0226-1.
- Woost, L., Bazin, P., Taubert, M., Trampel, R., Tardif, C. L., Garthe, A., Kempermann, G., Renner, U., Stalla, G., Ott, D. V. M., Rjosk, V., Obrig, H., Villringer, A., Roggenhofer, E., y Klein, T. A. (2018). Physical exercise and spatial training: a longitudinal study of effects on cognition, growth factors, and hippocampal plasticity. *Scientific reports*, 8(4239), 1-13. DOI:10.1038/s41598-018-19993-9
- Zhou, W., Barkow, J. C., y Freed, C. R. (2017). Running wheel exercise reduce  $\alpha$ -synuclein aggregation and improves motor and cognitive function in a transgenic mouse model of Parkinson's disease. *Plos One*, 12(12), 1-18. doi.org/10.1371/journal.pone.0190160