Revista Internacional de Investigación e Innovación Tecnológica

Página principal: www.riiit.com.mx

Tratamientos para mitigar el congelamiento de la marcha en la enfermedad de Parkinson

Treatments for freezing of gait in Parkinson's disease

Méndez-Reyes, J.M.[a], López-Huerta, F.[a], Manjarrez, E.[b]

[a] Centro de Investigación en Micro y Nanotecnología, Universidad Veracruzana, Ruiz Cortines 455, Costa Verde, 94294, Boca del Río, Veracruz, México.
[b] Instituto de Fisiología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 14 sur 6301, Col. San Manuel, 72570 Puebla, Puebla, México.
aemanuelv@live.com; frlopez@uv.mx; eliasmanjarrez@gmail.com

Innovación: Instrumentación Biomédica.

Área de aplicación industrial: Medicina.

Enviado: 16 julio 2020
Aceptado: 09 octubre 2020

Abstract

Parkinson's disease is a complex neurodegenerative disorder that is affecting the world's population and nowadays we lack treatments to stop its progression. Currently, there are different alternatives to control the symptoms of the disease in each of its stages, so it is crucial to get an accurate diagnosis to ensure that the patient receives the appropriate treatment based on the stage of the disease. This represents a major challenge for cutting-edge medicine in terms of diagnosis and emerging treatments to control and mitigate the symptoms. We describe the main characteristics of Parkinson's disease, with particular emphasis on freezing of gait. We begin with a brief history of discovery of this disease, to end with pharmacological and deep-brain-electrical-stimulation treatments, as well as some alternative treatments for freezing of gait.

Keywords: Disease, Freezing, Gait, Parkinson, Treatment.

Resumen

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo complejo que está afectando la población mundial y que carece de fármacos que ralenticen la progresión de la enfermedad; existen actualmente diferentes recursos para controlar los síntomas de la enfermedad en cada una de sus fases, por lo que es importante realizar un diagnóstico certero que garantice preservar la salud del paciente en cada una de las fases que padecerá. Lo anterior supone un reto importante para la medicina de vanguardia en cuanto a diagnóstico y tratamientos emergentes para controlar y mitigar los síntomas de la enfermedad de Parkinson. En este trabajo describimos las principales características de la enfermedad de Parkinson, con especial énfasis en el congelamiento de la marcha. Empezamos con una breve historia del descubrimiento de esta enfermedad, para terminar con sus tratamientos farmacológicos y de estimulación-cerebral-profunda, así como con algunos tratamientos alternativos para mitigar el congelamiento de la marcha.

Palabras Clave: Enfermedad, Congelamiento, Marcha, Parkinson, Tratamiento.

1. Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas son una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo. En México se estima que existe una prevalencia de 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes al año [1-2]. La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes.

La enfermedad de Parkinson aparece en la edad adulta, y es la segunda afectación neurodegenerativa con un mayor índice de pacientes. Se encuentra por debajo del número de personas que padecen demencia, específicamente enfermedad de Alzheimer. Se desconoce la causa de dicha patología, aunque se le asocian rasgos genéticos del individuo que la padece, así como ciertos factores ambientales que predominan en los pacientes. Se caracteriza principalmente por una disminución de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta, así como la presencia de cuerpos de Lewy en dichas neuronas, formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada. La depleción de las neuronas dopaminérgicas produce alteraciones fisiológicas en el individuo debido a la alteración fisiológica en los ganglios basales. Esta perdida dopaminérgica produce una potenciación en la inhibición del funcionamiento correcto del sistema motor en los pacientes reflejando una modificación en el control de los movimientos voluntarios y ajustes posturales. Las principales características clínicas que diferencian a la enfermedad de Parkinson de otras enfermedades son la lentitud de movimientos, temblor en reposo, rigidez y alteración en la postura.

Una de las características principales de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson, es el congelamiento de la marcha. Este “congelamiento” se caracteriza por episodios interrumpidos de algunos segundos, que impiden al paciente tener un desplazamiento motriz normal, o de realizar algún tipo de giro. El congelamiento de la marcha tiene una incidencia mayor en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, que padecen complicaciones de fluctuaciones motoras y discinesias (movimientos anormales e involuntarios) [3].

2. Historia de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson se conoce desde épocas muy antiguas. Podemos obtener los

primeros datos del Ayurveda, medicina tradicional de la India, que recibió el nombre de Kampavata, donde el término “kampa” hace referencia a “temblor”. Los pacientes que la padecían presentaban exceso de salivación y somnolencia. También se pueden encontrar algunas descripciones en la literatura antigua del medio oriente [4].

Es en 1817, que el médico cirujano James Parkinson, de origen británico, describe la llamada parálisis agitante o temblor. Parkinson relata algunos casos clínicos caracterizados por temblores, lentitud en los movimientos y marcha apresurada. En ese mismo año, pública en Londres su obra: “*An essay on the shaking palsy”* describiendo estos síntomas y diferentes casos de pacientes que presentaban dicho diagnóstico [5].

Fue más tarde que el neurólogo francés Jean Martin Charcot, con apoyo de los estudios que realizó James Parkinson, descubrió que dichos padecimientos también se producían en pacientes que no presentaban temblores. Con ello, desarrolló una nueva teoría, en la que los pacientes tenían como síntomas principales la lentitud en el movimiento (bradicinesia) y la rigidez. Fue él quien le otorgó el nombre de enfermedad de Parkinson, en memoria de James Parkinson, quien hizo la primera recopilación de síntomas en esos pacientes. Fue así que, en los inicios de la práctica clínica de esta enfermedad, el diagnóstico se realizaba únicamente con la observación de padecimientos como la bradicinesia, la rigidez y el temblor en reposo.

Es en 1913, que el patólogo Friederich Lewy descubre ciertas estructuras patogénicas que se desarrollan en el cerebro durante la enfermedad de Parkinson. Las que más tarde se conocerían como cuerpos de Lewy, que son estructuras eosinofílicas localizadas en el citoplasma de las neuronas, y que se asocian a la demencia en la enfermedad de Parkinson.

Algunos años más tarde, Arvid Carlsson, encontró un déficit de dopamina asociado al desarrollo de la enfermedad de Parkinson, que serviría como preámbulo para los tratamientos con L-DOPA (Levodopa), el precursor metabólico de la dopamina. Así, hasta nuestros días, la Levodopa se convertiría en el principal tratamiento farmacológico para pacientes que han desarrollado la enfermedad de Parkinson. El uso de la Levodopa permitió a los pacientes que padecían la enfermedad de Parkinson, tener una buena alternativa farmacológica a los métodos quirúrgicos que existían en la época de los años 50 [6]. Sin embargo, diversos estudios mostraron que el tratamiento con Levodopa era insuficiente como tratamiento único para los pacientes; a pesar de originar efectos adversos, estos podían controlarse con inhibidores como MAO (Monoaminooxidasa) y COMT (Catecol O-Metiltransferasa). Esto permitió complementar ambos tratamientos para pacientes con deficiencia mayor que no tuviesen una respuesta óptima a los fármacos optando así por el uso de los tratamientos quirúrgicos.

Uno de los tratamientos invasivos que tuvo un mayor desarrollo en el siglo XXI, fue la estimulación cerebral profunda. Este tipo de estimulación tuvo el mayor impacto en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, por lo que en la actualidad es uno de los tratamientos más seguros y con una mejoría notable en el paciente. Una de las ventajas es la posibilidad de ajuste de parámetros y la programación en el dispositivo de estimulación. Sin embargo, también presenta ciertas desventajas, como su alto costo y las constantes visitas con el especialista para lograr una reprogramación adecuada. Otra desventaja es que, al trabajar con un equipo electrónico invasivo, pueden suscitarse ciertas fallas y complicaciones técnicas en el equipo implementado en cada paciente [7].

3. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson afecta en su mayoría las funciones motoras, pero también la parte cognitiva y fisiológica general del paciente. Algunos de los síntomas que desarrolla el paciente, previo a las deficiencias motoras, son el cambio de personalidad, la depresión, la astenia y el dolor muscular en algunas zonas del cuerpo, que comúnmente tienen resistencia a los analgésicos. Para efectuar un diagnóstico de la enfermedad de Parkinson, se consideran además los tres síntomas característicos de la enfermedad ya mencionados en la sección anterior: la bradicinesia, el temblor y la rigidez en el individuo.

3.1 Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, trastornos motores y no motores

La bradicinesia es la disminución progresiva en los movimientos y la ejecución de las tareas que requieren movimientos de mayor complejidad. La persona que ha desarrollado la enfermedad de Parkinson tiene una percepción más lenta en las reacciones o tareas que ejecuta de forma normal, en particular las que requieren el uso de la motricidad fina. La bradicinesia no solo se limita a los trastornos de motricidad. También provoca endurecimiento en los músculos del rostro, dificultad para deglutir, así como disminución en el parpadeo y en el movimiento de los brazos cuando el paciente camina [8].

El temblor en reposo que se desarrolla en los pacientes con Parkinson comienza en una parte del cuerpo. Tiene una frecuencia de 3 a 6 Hz, y la amplitud de dicha señal varía en cada paciente de acuerdo con la evolución de la enfermedad. Es interesante que el temblor cese durante el sueño. Sin embargo, afecta generalmente las extremidades del individuo durante el día, impidiéndole realizar tareas de la vida cotidiana. El temblor en reposo puede extenderse a otras partes del cuerpo como la boca y la mandíbula. Mayormente, compromete la parte inferior del cuerpo, sin afectar el cuello o la cabeza [9].

La rigidez aparece en el paciente durante los movimientos frecuentes presentes en las extremidades, como son: la rotación en las articulaciones, o la flexión. La rigidez en el paciente que ha desarrollado la enfermedad llega a ser dolorosa y presentarse con mayor incidencia en el cuello y en el tronco, provocando una flexión en la posición [10].

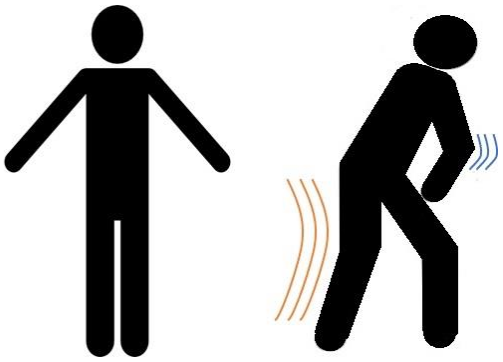


Figura 1. Presencia de trastornos motores.

Los trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson consisten principalmente de trastornos cognitivos que alteran la condición del paciente. En pacientes con enfermedad de Parkinson, del 30-40% padece demencia, en su mayoría en pacientes mayores de 65 años [11]. En la enfermedad de Parkinson, los pacientes presentan un deterioro en sus funciones cognitivas, como son: alteración de la atención, alteración de la memoria, alteraciones en el lenguaje y una afectación en el procesamiento de la información.

La alteración de la atención se asocia a los cuerpos de Lewy, desarrollados principalmente en pacientes con enfermedad de Parkinson que padecen demencia. La alteración de la memoria se presenta por un déficit en el almacenamiento de la

información. Típicamente, con un compromiso en la memoria visual, pero sin tener alteración en la memoria a largo plazo [12]. Las alteraciones en el lenguaje también son características de los pacientes con enfermedad de Parkinson, en los que la fluidez al hablar se ve comprometida, alterando el procesamiento de la creación del lenguaje. Así, estos pacientes presentan una disartria hipocinética, que provoca la alteración en los hábitos de escritura y lectura del paciente. La ralentización del procesamiento de la información se conoce como bradifrenia. El paciente tiende a realizar tareas con mayor lentitud, ampliando el tiempo de ejecución de ciertas tareas relacionadas con funciones ejecutivas en el paciente [13].



Figura 2. Presencia de trastornos no motores.

3.2 Diagnóstico complementario de la enfermedad de Parkinson

Los síntomas que presenta un paciente con enfermedad de Parkinson también ocurren en otras enfermedades. Es por ello, que la Academia Americana de Neurología sugiere hacer estudios diferenciales especializados y detallados en cada paciente [14].

Uno de los principales estudios, es la resonancia magnética, la cual, pese a no tener parámetros específicos para la detección de la enfermedad de Parkinson, a través de las técnicas de volumetría, permite la distinción entre pacientes que padecen enfermedad de Parkinson y atrofia multisistémica.

La técnica de tomografía por emisión de positrones también puede ser de utilidad para obtener información que relaciona la duración y deterioro que provoca la enfermedad.

Otros diagnósticos complementarios incluyen la evaluación de la capacidad olfativa del paciente.

4. Congelamiento de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson

El diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Parkinson se obtiene de acuerdo con la fisiopatología, siendo los trastornos motores y no motores los que permiten determinar el grado de evolución de la enfermedad. Uno de los trastornos motores con mayor prevalencia en pacientes con Parkinson es el congelamiento de la marcha.

El congelamiento de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson se define como episodios periódicos, de corto tiempo, que inhabilitan al paciente para iniciar la marcha, o realizar un giro. Los pacientes que padecen el congelamiento de la marcha adoptan un síntoma de pies pegados al suelo. Los pacientes se sienten “atrapados” al no poder realizar una marcha normal. En su mayoría, el congelamiento de la marcha ocurre en pacientes con enfermedad avanzada. Aunque se han reportado casos de congelamiento de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana. Estudios recientes indican que el lóbulo frontal se ve

comprometido en pacientes que exhiben el congelamiento de la marcha [15].

El congelamiento de la marcha en los pacientes con enfermedad de Parkinson desencadena otros padecimientos que comprometen su integridad física. En un estado temprano, donde no existen otros padecimientos de la enfermedad, *período on*, el paciente comienza a mover los pies de forma rápida e irregular, intentando moverse para mantener una marcha. Sin embargo, debido a la inercia de estos movimientos, mientras el paciente se encuentra en estado inactivo, el torso conserva un impulso hacia adelante que provoca caídas constantes en estos pacientes. Ello promueve algunos trastornos no-motores, como la depresión y la ansiedad, inducidos por estos episodios involuntarios. El congelamiento de la marcha disminuye en caminos que no requieren evasión de obstáculos. Es decir, la colocación de obstáculos y los caminos que requieran rotaciones, pueden provocar un desarrollo en el congelamiento de la marcha que evoluciona en el paciente. Los episodios en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada son breves, típicamente, entre 1 y 5 segundos, sin rebasar los 30 segundos.



Figura 3. El congelamiento de la marcha.

4.1 Desarrollo del congelamiento de la marcha en pacientes con enfermedad de Parkinson

En la literatura de la enfermedad de Parkinson se encuentra poca información relacionada a un diagnóstico concreto sobre quien padece, o no, un congelamiento de la marcha. Ello se debe a que algunos pacientes no la experimentan. Algunas investigaciones sugieren la existencia de una relación estrecha entre la degeneración cognitiva y el congelamiento de la marcha.

En esencia, es difícil establecer un parámetro que indique el desarrollo del congelamiento de la marcha. El circuito cerebral que controla la función motora del desplazamiento, o marcha, es complejo e involucra múltiples conexiones en el cerebro como son: el área frontal que inicia de forma secuencial el movimiento, los ganglios basales, que es el lugar donde se encuentran las neuronas dopaminérgicas que permiten los movimientos finos y los controlan, así como los centros del tallo cerebral y del cerebelo que regulan el movimiento [16].

Se concluye que el desarrollo del congelamiento de la marcha se debe a la presencia de episodios de inhibición de corta duración, en los circuitos cerebrales que coordinan y regulan la marcha. Lo que complica un diagnóstico concreto acerca del congelamiento de la marcha, es la gran diversidad de anomalías en los pacientes con enfermedad de Parkinson, que comúnmente difieren entre ellos.

5. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson depende de un diagnóstico concreto de los síntomas de cada paciente. El tratamiento se centra en dos partes. Farmacológico y fisiológico, estando el primero aún en debate,

debido a datos recientes de ensayos clínicos con pacientes que presentaron una descompensación o empeoramiento [17].

Sin embargo, los tratamientos farmacológicos tratan de regular y mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad. En un inicio se comenzó con la llamada terapia dopaminérgica, usando la Levodopa. La Levodopa actualmente es el tratamiento con mayor efectividad en pacientes con enfermedad de Parkinson. Este fármaco se administra con otros agentes farmacológicos, con el fin de proveer al paciente una mejora continua en la evolución de su enfermedad. En los últimos años, la estimulación dopaminérgica se administra de forma continua, desarrollando en el paciente una activación de los receptores dopaminérgicos asociados a las patologías motrices.

Como complementos al tratamiento de Levodopa se utilizan agonistas dopaminérgicos para una estimulación directa de los receptores postsinápticos. Algunos de los agonistas dopaminérgicos de mayor uso son el Ropinirol, la Cabergolina, y la Apomorfina.

La enfermedad de Parkinson, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, evoluciona en estadios que determinan el tratamiento fisioterapéutico que recibirá. Se divide en cuatro grupos según la evolución de la enfermedad, denominados estadios de Hoehn y Yahr.

El tratamiento para pacientes en los estadios I y II, se basa en mantener al paciente móvil y mejorar su flexibilidad evitando la aparición de deformidades.

El tratamiento para el estadio III, se basa en aliviar el dolor y una prevalencia de la óptima capacidad respiratoria. Además, el paciente debe reeducar las reacciones posturales y el equilibrio.

El tratamiento para el estadio IV, reduce las actitudes distónicas y previene las caídas, además de reeducar la marcha del paciente.

Para el estadio V, se mejora la función intestinal y se busca prevenir los trastornos respiratorios y obstrucciones bronquiales [18].

Actualmente, el tratamiento quirúrgico se centra en la estimulación-eléctrica-cerebral-profunda (ECP) mostrando una mejor eficiencia con respecto a tratamientos anteriores, como la palidotomía y la subtalamotomía. La ECP es una técnica de neuromodulación cerebral también útil para el tratamiento de la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo y el temblor esencial [19].

El tratamiento de ECP, es en su mayoría, llevado a cabo en pacientes con una edad superior a los 60 años, en los que el tratamiento farmacológico no fue capaz de controlar el avance de la enfermedad de Parkinson.

Actualmente, no se ha llegado a un consenso con respecto al uso generalizado de la ECP como tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson. Ello se debe a que la frecuencia, duración y corriente eléctrica de la ECP en los pacientes varía con cada uno de ellos. El neurólogo en turno es quien debe determinar los parámetros y el valor de estos para cada paciente durante la cirugía y con cada visita que se efectúe. En cuanto a la colocación de electrodos para ECP no existe una estandarización para su colocación en el paciente. Aunque las áreas de mayor efectividad son el núcleo subtalámico (NST) y el globo pálido interno (GPi). La estimulación de estas áreas puede ayudar a aliviar algunos síntomas de la enfermedad,

sin comprometer funciones motoras en el paciente.
Algunos pacientes que han recibido la ECP presentan una mejoría en el primer año debido al complemento que sugiere este tratamiento y el tratamiento farmacológico en comparación con pacientes que solo reciben tratamiento farmacológico.

La estimulación cerebral profunda no es perfecta, ya que se han reportado efectos negativos debido a los implantes [20]. Aunque los efectos negativos son eventos de baja incidencia, además de ser únicamente un tratamiento para la mejora de la calidad de vida del paciente, ya que existen síntomas que no pueden controlarse con la ECP.

6. Tratamientos alternativos para el congelamiento de la marcha

Actualmente hay alternativas no invasivas, como tratamiento para mitigar trastornos motrices en pacientes con Parkinson. Algunos ejemplos son: la estimulación magnética y eléctrica transcraneal (y variantes), la estimulación eléctrica de la médula espinal [21], y la estimulación eléctrica neuromuscular.

También se han generado investigaciones basadas en la estimulación mecánica propioceptiva. Por ejemplo, durante un experimento, diferentes pacientes con enfermedad de Parkinson, que habían desarrollado el congelamiento de la marcha, caminaron sobre una alfombra sensible a la presión. Se estimularon los tendones de Aquiles de cada paciente a una frecuencia de 100 Hz, para cada detección de episodio de congelamiento de la marcha. Lo anterior arrojó resultados acerca de cómo el congelamiento de la marcha afecta el procesamiento propioceptivo, y se comprobó que los estímulos vibratorios en los tendones provocaban una mejoría para el paciente [22].

Por otro lado, un estudio reciente reveló que la fisioterapia de marcha nórdica, usando bastones durante la caminata, también ofrece un beneficio importante en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson. Dicha fisioterapia es útil en el congelamiento de la marcha, demostrando que los pacientes exhiben una mejoría a largo plazo [23-24].

En general, los tratamientos para mitigar el congelamiento de la marcha pueden ser: 1) la farmacoterapia con Levodopa y Selegiline, 2) la ECP del NST y GPi, 3) la fisioterapia y 4) el uso de estrategias sensoriales externas y motrices internas, así como el uso de estrategias de realidad virtual [21-28]. Sin embargo, estos tratamientos disponibles no son útiles de manera aislada y deben combinarse.

Por lo tanto, se requieren nuevas tecnologías no-invasivas que puedan usarse como tratamiento autónomo para mitigar el congelamiento de la marcha. Para ello, es necesario partir del conocimiento de cómo se desarrolla la marcha en el humano. Se sabe que, durante la caminata, se activan primero los músculos de la cadera, después los de la rodilla y al final los del tobillo [29]. Dicha activación, se repite en ciclos de locomoción durante la caminata voluntaria. Por otro lado, se sabe que en la médula espinal ocurre una actividad secuenciada rostro-caudal de neuronas de los generadores centrales de patrones durante el movimiento de las extremidades. Y ello, ocurre en la forma de una onda propagante, que activa a los músculos de la cadera, rodilla y tobillo, en forma secuencial [30].

Por lo anterior, se puede suponer que los sistemas de estimulación eléctrica muscular secuenciada (cadera, rodilla y tobillo) y no invasivos, también podrían ayudar a combatir

el congelamiento de la marcha en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

7. Agradecimientos

A la Maestría en Micro y Nanosistemas del centro de Investigación en Micro y Nanotecnología y al CONACyT a través del apoyo 761615.

8. Referencias

1. Díaz I. 2016. *Día Mundial del Parkinson, una enfermedad crónica e invalidante*. Salud Diario, Medio para Médicos.

2. Luis, Daniel A. de, Izaola, Olatz, Fuente, Beatriz de la, Muñoz-Calero, Paloma, & Franco-López, Ángeles. 2015. *Enfermedades neurodegenerativas: aspectos nutricionales.* Nutrición Hospitalaria, 32(2), 946-951. https://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.32.2.9252.

3. Snijders, A. H., Takakusaki, K., Debu, B., Lozano, A. M., Krishna, V., Fasano, A., Aziz, T. Z., Papa, S. M., Factor, S. A., & Hallett, M. 2016. *Physiology of freezing of gait*. Annals of neurology, 80(5), 644–659. https://doi.org/10.1002/ana.24778.

4. Johnson, S. L., Park, H. Y., DaSilva, N. A., Vattem, D. A., Ma, H., & Seeram, N. P. 2018. *Levodopa-Reduced Mucuna pruriens Seed Extract Shows Neuroprotective Effects against Parkinson's Disease in Murine Microglia and Human Neuroblastoma Cells, Caenorhabditis elegans, and Drosophila melanogaster*. Nutrients, 10(9), 1139. https://doi.org/10.3390/nu10091139.

5. Reich, S. G., & Savitt, J. M. 2019. *Parkinson's Disease*. The Medical clinics of North America, 103(2), 337–350. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014.

6. Hornykiewicz O. 2017. *L-DOPA*. Journal of Parkinson's disease, 7(s1), S3–S10. https://doi.org/10.3233/JPD-179004.

7. Herrington, T. M., Cheng, J. J., & Eskandar, E. N. 2016. *Mechanisms of deep brain stimulation*. Journal of neurophysiology, 115(1), 19–38. https://doi.org/10.1152/jn.00281.2015.

8. Reichmann H. 2017. *Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease*. Neuroscience bulletin, 33(5), 526–534. https://doi.org/10.1007/s12264-017-0159-5.

9. Radhakrishnan, D. M., & Goyal, V. 2018. *Parkinson's disease: A review*. Neurology India, 66(Supplement), S26–S35. https://doi.org/10.4103/0028-3886.226451.

10. Helmich, R. C., & Dirkx, M. F. 2017. *Pathophysiology and Management of Parkinsonian Tremor*. Seminars in neurology, 37(2), 127–134. https://doi.org/10.1055/s-0037-1601558.

11. Hanagasi, H. A., Tufekcioglu, Z., & Emre, M. 2017. Dementia in Parkinson's disease. Journal of the neurological sciences, 374, 26–31. https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.01.012.

12. Erkkinen, M. G., Kim, M. O., & Geschwind, M. D. 2018. *Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases*. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 10(4), a033118. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118.

13. 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.

14. Suchowersky, O., Reich, S., Perlmutter, J., Zesiewicz, T., Gronseth, G., Weiner, W. J., & Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 2006. *Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality*

Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 66(7), 968–975. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000215437.80053.d0.

15. Maidan, I., Nieuwhof, F., Bernad-Elazari, H., Reelick, M. F., Bloem, B. R., Giladi, N., Deutsch, J. E., Hausdorff, J. M., Claassen, J. A., & Mirelman, A. 2016. *The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking Among Patients with Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study*. Neurorehabilitation and neural repair, 30(10), 963–971. https://doi.org/10.1177/1545968316650426.

16. Cucca, A., Biagioni, M. C., Fleisher, J. E., Agarwal, S., Son, A., Kumar, P., Brys, M., & Di Rocco, A. (2016). Freezing of gait in Parkinson's disease: from pathophysiology to emerging therapies. Neurodegenerative disease management, 6(5), 431–446. https://doi.org/10.2217/nmt-2016-0018

17. Linazasoro G. 2008. *Inicio de la terapia dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson: seis buenas razones para no retrasarlo [Onset of dopaminergic therapy in Parkinson's disease: six good reasons not to delay it]*. Neurologia (Barcelona, Spain), 23(5), 299–305.

18. Cano de la Cuerda, R., Macías Jiménez, A. I., Crespo Sánchez, V., & Morales Cabezas, M. 2004. *Escalas de valoración y tratamiento fisioterápico en la enfermedad de Parkinson*. Fisioterapia, 26(4), 201–210.

19. Coenen, V. A., Amtage, F., Volkmann, J., & Schläpfer, T. E. 2015. *Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders*. Deutsches Arzteblatt international, 112(31-32), 519–526. https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0519.

20. Morgante, L., Morgante, F., Moro, E., Epifanio, A., Girlanda, P., Ragonese, P., Antonini, A., Barone, P., Bonuccelli, U., Contarino, M. F., Capus, L., Ceravolo, M. G., Marconi, R., Ceravolo, R., D'Amelio, M., & Savettieri, G. 2007. *How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire*. Parkinsonism & related disorders, 13(8), 528–531. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2006.12.013.

21. Fonoff, E. T., de Lima-Pardini, A. C., Coelho, D. B., Monaco, B. A., Machado, B., Pinto de Souza, C., Dos Santos Ghilardi, M. G., & Hamani, C. 2019. *Spinal Cord Stimulation for Freezing of Gait: From Bench to Bedside*. Frontiers in neurology, 10, 905. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00905.

22. Pereira, M. P., Gobbi, L. T., & Almeida, Q. J. 2016. *Freezing of gait in Parkinson's disease: Evidence of sensory rather than attentional mechanisms through muscle vibration*. Parkinsonism & related disorders, 29, 78–82. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.05.021.

23. Cugusi, L., Manca, A., Dragone, D., Deriu, F., Solla, P., Secci, C., Monticone, M., & Mercuro, G. 2017. *Nordic Walking for the Management of People with Parkinson Disease: A Systematic Review*. PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation, 9(11), 1157–1166. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.06.021.

24. Warlop, T., Detrembleur, C., Buxes Lopez, M., Stoquart, G., Lejeune, T., & Jeanjean, A. 2017. *Does Nordic Walking restore the temporal organization of gait variability in Parkinson's disease?* Journal of neuroengineering and rehabilitation, 14(1), 17. https://doi.org/10.1186/s12984-017-0226-1.

25. Okuma Y. 2006. *Freezing of gait in Parkinson's disease*. Journal of neurology, 253 Suppl 7, VII27–VII32. https://doi.org/10.1007/s00415-006-7007-2.

26. Arrieta-Gomez, JP; Higuera-Velazquez, DM; Hernandez-Aguilar, ME; Herrera-Covarrubias, D; Rojas-Duran, F; Aranda-Abreu, GE 2017. *Mejoramiento de la marcha en personas con la enfermedad de Parkinson, utilizando un carril acuático. Un estudio piloto.* Eneurobiología: Revista electrónica. 8 (18): 070917. https://www.uv.mx/eneurobiologia/vols/2017/18/Arrieta/Arrieta-G%C3%B3mez-8(18)070917.pdf.

27. Nonnekes, J., Ružicka, E., Nieuwboer, A., Hallett, M., Fasano, A., & Bloem, B. R. 2019. *Compensation Strategies for Gait Impairments in Parkinson Disease: A Review*. JAMA neurology, 76(6), 718–725. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0033.

28. Bluett, B., Bayram, E., & Litvan, I. 2019. *The virtual reality of Parkinson's disease freezing of gait: A systematic review*. Parkinsonism & related disorders, 61, 26–33. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.013.

29. Ivanenko, Y. P., Cappellini, G., Dominici, N., Poppele, R. E., & Lacquaniti, F. 2005. *Coordination of locomotion with voluntary movements in humans*. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 25(31), 7238–7253. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1327-05.2005.

30. Cuellar, C. A., Tapia, J. A., Juárez, V., Quevedo, J., Linares, P., Martínez, L., & Manjarrez, E. 2009. *Propagation of sinusoidal electrical waves along the spinal cord during a fictive motor task*. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 29(3), 798–810. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3408-08.2009.