

TRABAJO FIN DE GRADO

EFICACIA COMPARATIVA ENTRE PROGRAMAS DE EJERCICIO FÍSICO Y TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LOS SÍNTOMAS MOTORES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y NETWORK META-ANÁLISIS.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS BETWEEN PHYSICAL EXERCISE PROGRAMS AND PHARMACOLOGICAL TREATMENTS ON MOTOR SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS.

Autor: Adrián Palacios Díaz

Tutora: Dra. Celia Álvarez Bueno

Curso 2021/2022; Convocatoria ordinaria: junio

Facultad de Enfermería (Cuenca) | Universidad de Castilla – La Mancha (UCLM)

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESUMEN..... | 3 |
| ABSTRACT..... | 3 |
| INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| METODOLOGÍA..... | 6 |
| • Selección de los estudios..... | 7 |
| • Extracción de los datos | 8 |
| • Evaluación del riesgo de sesgos..... | 8 |
| • Síntesis de los datos y análisis | 9 |
| RESULTADOS | 10 |
| • Riesgo de sesgo | 20 |
| • Ejercicio, tratamiento farmacológico y síntomas motores | 22 |
| • Probabilidades mejor tratamiento | 22 |
| DISCUSIÓN..... | 24 |
| • Limitaciones del estudio..... | 27 |
| • Conclusión | 27 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 27 |

RESUMEN

Introducción: La terapia con fármacos dopaminérgicos es el pilar fundamental en el manejo de los pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP), sin embargo, se dispone de gran cantidad de investigación que respalda la capacidad del ejercicio físico para controlar esos efectos y mejorar los síntomas motores. El objetivo de esta investigación es comparar ambos tipos de intervenciones (ejercicio físico y tratamiento farmacológico) con el fin de demostrar cuál de ellas tiene un mejor impacto en la EP.

Metodología: Se ha realizado una revisión sistemática mediante dos búsquedas a través de bases de datos como Medline y Cochrane, de dos tipos de ensayos clínicos aleatorizados en función de su intervención (ejercicio físico y tratamiento farmacológico). Para establecer las comparaciones entre ambas, se ha llevado a cabo un network meta-análisis.

Resultados: Un total de 82 estudios han sido seleccionados, de los que se obtuvo una muestra total de 8885 participantes. Las intervenciones más eficaces han sido intervenciones sensorimotoras (SM) con resistencia aeróbica, resistencia aeróbica, levodopa, baile, fuerza, pramipexol, rotigotina, ejercicios alternativos e intervenciones SM sin resistencia aeróbica.

Conclusión: El ejercicio físico es una estrategia eficaz en el tratamiento de los síntomas motores de la EP, tanto es así, que ha demostrado mayor eficacia que las terapias farmacológicas.

Palabras clave: Parkinson, levodopa, ejercicio físico, resistencia aeróbica.

ABSTRACT

Introduction: Therapy with dopaminergic drugs is the base in the management of patients with Parkinson's Disease (PD), however, there is a large amount of research that supports the ability of physical exercise to control these effects and improve motor symptoms. The aim of this research is to compare both types of interventions (physical exercise and pharmacological treatment) in order to prove which has a better impact on PD.

Methods: A systematic review has been done by two searches through databases such as Medline and Cochrane, of two types of randomized clinical trials based on their intervention (physical exercise and pharmacological treatment). To set up the comparisons between both, a network meta-analysis has been carried out.

Results: A total of 82 studies have been selected for this investigation, which a total sample of 8885 participants was obtained. The most effective interventions have been sensorimotor (SM) interventions with endurance, endurance, levodopa, dance, resistance, pramipexole, rotigotine, alternative exercises and sensorimotor interventions without endurance.

Conclusion: Physical exercise is an effective strategy in the treatment of motor symptoms of PD, so much so that it has shown greater efficacy than pharmacological therapies.

Key words: Parkinson, levodopa, physical therapy, endurance.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo, crónico y progresivo manifestado a través de síntomas motores y no motores que se traducen en un impacto multidimensional en la vida de la persona afectada¹. Estas alteraciones son lo suficientemente invalidantes para deteriorar su autonomía, aumentar la dependencia a medida que progresa la enfermedad y de forma consecuente, modificar los roles familiares.² Según la Federación Española de Parkinson (FEP),³ se considera que más de 160.000, e incluso hasta 300.000 personas a nivel nacional padecen EP. El principal factor de riesgo es la edad, por lo que, en sociedades envejecidas como la nuestra, la incidencia de EP crece exponencialmente,⁴ de forma que la prevalencia española en población general es de un 0,3% pudiendo llegar al 2% en mayores de 60 años y superar el 4% en mayores de 80. Estas cifras implican que entre 8 y 18 personas por cada 100.000 habitantes son diagnosticadas de EP al año.⁵

Desde el punto de vista neurológico, centrado en la afección motora, la EP es una alteración del movimiento caracterizada por rigidez muscular, temblor en reposo, bradicinesia e inestabilidad postural, causada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas encargadas de la coordinación del movimiento, en el sistema nigroestriatal.^{6,7} La intervención farmacológica de reemplazo con dopamina, a través del precursor levodopa, se ha convertido en el tratamiento base de la EP, sobre todo en estadios tempranos de la enfermedad.⁸⁻¹⁰ A pesar de que la administración de levodopa es la terapia más efectiva en pacientes con EP, el uso crónico de este fármaco está asociado al desarrollo de complicaciones motoras denominadas discinesias y al empeoramiento de las fluctuaciones motoras, incluyendo los episodios on/off y wearing-off.¹¹⁻¹³ Estas variaciones motoras parecen estar relacionadas con una disminución de las propiedades farmacológicas de levodopa oral en el tratamiento a largo plazo.¹⁴

La estrategia farmacológica con levodopa mantiene una serie de limitaciones que han despertado el interés en la utilización de tratamientos alternativos y/o complementarios a la terapia convencional¹⁵. Entre ellos, algunas técnicas avanzadas como la perfusión continua de apomorfina en aquellos pacientes con fluctuaciones de la enfermedad difícilmente modificables⁴ o las intervenciones quirúrgicas como la Estimulación Cerebral Profunda (ECP), han demostrado una eficacia clínica adecuada en la EP avanzada.^{4,16} No obstante, otras intervenciones no farmacológicas como el ejercicio físico, dentro de sus distintas variantes, han demostrado ser capaces de retrasar el declive de las funciones motoras, además de mejorar el deterioro cognitivo asociado y conseguir un aumento de la calidad de vida y de la independencia funcional.^{17,18}

El equilibrio y la movilidad son cualidades que permiten un óptimo desarrollo de la independencia funcional y, por tanto, de las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) que se ven altamente distorsionadas como consecuencia de la EP.¹⁹ En la actualidad, el tratamiento farmacológico y la cirugía no son suficientes para preservar estas cualidades a medida que la EP progresa, por lo que se ven aumentadas la inestabilidad postural y las alteraciones de la marcha, conduciendo de manera imparable a un mayor riesgo de caídas.^{20,21} Además, las terapias de entrenamiento combinado enfocado en equilibrio, fuerza y congelación de la marcha han demostrado ser efectivas en el control postural.²¹

Por esta razón, se ha realizado una revisión sistemática y un network meta-análisis para comparar ambos tipos de intervenciones (farmacológica y ejercicio físico) para identificar cuál de ellas obtiene mejores resultados en la parte motora de la escala UPDRS.

METODOLOGÍA

Este network meta-análisis se guió por el Cochrane Collaboration Handbook¹⁰²² y fue reportado siguiendo la extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan network meta-análisis (PRISMA-NMA).²³

- **Fuentes de datos y búsquedas**

Las bases de datos que se han empleado para la búsqueda fueron Medline (a través de PubMed) y Cochrane Library, hasta diciembre de 2021, con el propósito de localizar estudios que informaran sobre dos aspectos: por un lado, el efecto de las intervenciones de ejercicio físico en los síntomas motores de los pacientes con EP, y por otro, el efecto de las intervenciones farmacológicas a este mismo aspecto. Se incluyeron los estudios que incluyeran pacientes medidos a través de la parte motora de la Escala Unificada de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), ya que se trata de la escala de calificación clínica más utilizada para esta enfermedad.

Se realizaron dos búsquedas independientes a partir de la combinación de los siguientes términos: "parkinson's disease", "physical exercise", exercise, CRF, "VO2max", fitness, "cardiorespiratory fitness", "aerobic fitness", "physical fitness", "muscular resistance", "physical endurance", "muscular endurance", "muscular strength" y "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" para identificar los estudios que incluyeron ejercicio físico como terapia, y los términos: "parkinson's disease", "drug therapy" "pharmacological therapy", administration, dosage, "therapeutic use", placebo, "Unified Parkinson's Disease Rating

Scale" y UPDRS, para identificar los estudios que incluyeron la intervención farmacológica como terapia.

- **Selección de los estudios**

Este network meta-análisis incluye estudios sobre el efecto de las intervenciones de ejercicio físico y tratamiento farmacológico en los síntomas motores de pacientes con EP, medidos con la escala UPDRS.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Para los estudios que incluyeron ejercicio físico como terapia: i) participantes: adultos; ii) exposición: programas de ejercicio físico; iii) *outcome*: síntomas motores de la EP evaluados a través de la parte motora de la escala UPDRS; y iv) tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados.

Para los estudios que incluyeron tratamiento farmacológico como terapia: i) participantes: adultos; ii) exposición: administración de fármacos antiparkinsonianos; iii) *outcome*: síntomas motores en la EP evaluados a través de la parte motora de la escala UPDRS; y iv) tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo. Además, se incluyeron los estudios que utilizaron uno o más fármacos de entre los diez más consumidos a nivel nacional durante el 2021 según el documento anual que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²⁴ publica en su página web, seleccionando las vías de administración oral y transdérmica por tratarse de las más utilizadas en los pacientes con EP.

Los estudios fueron excluidos cuando:

Para los estudios que incluyeron ejercicio físico como terapia: i) estuvieron enfocados en niños o adolescentes; ii) empleaban escalas de evaluación distintas a la UPDRS; iii) no incluían grupo control e incluían diferentes grupos de intervención llevando a cabo programas de ejercicio similares o iv) estuvieran diseñados como ensayos clínicos cruzados y no aportaran resultados al final de la primera intervención.

Para los estudios que incluyeron tratamiento farmacológico como terapia: i) el objetivo de la investigación fuese mejorar los efectos adversos de la medicación habitual (discinesias); ii) recurriesen a las intervenciones quirúrgicas como la palidotomía o la Estimulación Cerebral Profunda (ECP); ii) se centrasen en programas de rehabilitación; iii) emplearan otras terapias como las distintas variantes de electroestimulación magnética transcerebral, acupuntura, ingesta de agua enriquecida con hidrógeno o el

uso de veneno de abeja; iv) en su análisis se hubieran utilizado procedimientos estadísticos como ANCOVA, ya que en ese caso se reportaban análisis ajustados por covariables; v) no aportasen datos sobre la parte motora de la escala UPDRS, o los proporcionara junto con otras partes de la escala; vi) expresaran los datos finales como comparación de los dos grupos (intervención-control) y no los datos para cada grupo o vii) existiera falta de datos estadísticos imprescindibles para realizar el meta-análisis.

- **Extracción de los datos**

Las principales características de los estudios seleccionados han incluido la siguiente información:

Para los estudios que incluyeron ejercicio físico como terapia: (1) características de los participantes (tamaño de la muestra incluyendo el número de mujeres, edad media, duración de la EP y los datos basales de las escalas Hoehn & Yahr (H&Y) y UPDRS previos al tratamiento), y (2) características de la intervención de ejercicio físico (descripción de la intervención y dosis [duración de la intervención, sesiones a la semana y duración de estas]).

Para los estudios que incluyeron tratamiento farmacológico como terapia: (1) características de los participantes (tamaño de la muestra, incluyendo el número de mujeres, edad media, duración de la EP y los datos basales de las escalas H&Y y UPDRS previos al inicio de la intervención), y (2) características de la intervención farmacológica (fármaco empleado, grupo farmacológico al que pertenece, vía de administración, dosis media durante la intervención o dosis de mantenimiento prevista al inicio del tratamiento y duración de la investigación en semanas [incluyendo fases de ajuste de medicación y mantenimiento de esta]).

- **Evaluación del riesgo de sesgos**

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue evaluado usando la escala JADAD para ensayos clínicos aleatorizados,²⁵ que incluye la evaluación de tres dominios: aleatorización (A), cegamiento (C) y pérdidas durante la investigación (P). La puntuación se asigna de tal manera que se valora con 1 o 0 si satisface el criterio o no. Los dominios aleatorización y cegamiento han recibido un punto adicional si la metodología para estos se describe apropiadamente. Específicamente y para los dominios aleatorización y cegamiento, se consideraron como alto riesgo de sesgo, algunas preocupaciones o sin riesgo, a las puntuaciones de 0, 1 y 2, respectivamente. Con respecto al dominio pérdidas durante la investigación, se consideraron alto riesgo y sin riesgo las

puntuaciones 0 y 1, respectivamente. Los estudios podrían obtener desde 0 a 5 puntos y la calidad fue considerada aceptable si obtenían una puntuación mayor o igual a 3 puntos.

- **Síntesis de los datos y análisis**

Para la elaboración del network meta-análisis, las intervenciones de ejercicio físico fueron clasificadas en nueve categorías: *endurance* (resistencia aeróbica), fuerza, combinado (resistencia aeróbica y fuerza), equilibrio, baile, ejercicios alternativos (Tai-Chi, Yoga, Qui-Gong y Ai-Chi), peso corporal (soporte), intervenciones sensorimotoras (SM) incluyendo resistencia aeróbica e intervenciones SM sin resistencia aeróbica.

El conjunto de fármacos fue clasificado en función de su mecanismo de acción, incluidos dentro del grupo farmacológico denominado fármacos antiparkinsonianos, del que se incluyeron tres categorías: agonistas dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropirinol y rotigotina), inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (selegilina, rasagilina y safinamida) y precursores dopaminérgicos (levodopa).

Los estudios incluidos fueron introducidos de forma narrativa en una tabla ad-hoc describiendo los tipos de comparaciones directas e indirectas. Se realizó un network meta-análisis de acuerdo a los pasos recogidos en la declaración PRISMA-NMA: i) la fuerza de la evidencia fue evaluada a través de un gráfico de geometría en el que el número de participantes en los ensayos clínicos fue representado por el tamaño del nodo, y el grosor de la línea continua que conecta los nodos fue proporcional al número de participantes en los ensayos clínicos que compararon directamente ambas intervenciones; ii) la probabilidad para cada intervención de actividad física y farmacológica de ser la más efectiva fue representada por el área bajo el rango acumulativo (SUCRA), que incluye la asignación de un valor numérico entre 0 y 1, de tal manera que la mejor intervención obtuvo un valor para SUCRA cercano a 1 y la peor intervención obtuvo un valor cercano a 0.

Cabe destacar algunas cuestiones metodológicas: i) cuando los estudios mostraban datos en las fases ON y OFF de los síntomas motores de la EP, únicamente los datos de los síntomas motores en la fase ON fueron incluidos en las estimaciones conjuntas; y ii) cuando los estudios proporcionaron dos o más puntos de valoración a lo largo del tiempo, la más cercana a la reportada con más frecuencia fue considerada en este meta-análisis.

RESULTADOS

La búsqueda arrojó un total de 5544 estudios, siendo 3959 de estos los pertenecientes a la búsqueda sobre programas de ejercicio físico y los 1585 restantes sobre terapias farmacológicas, finalmente se incluyeron en esta revisión sistemática 56 estudios sobre ejercicio físico ^{26-49,19,50-54,17,55-71,21,20,18,72-76} y 26 en relación al tratamiento farmacológico.⁷⁷⁻¹⁰² (Figura 1).

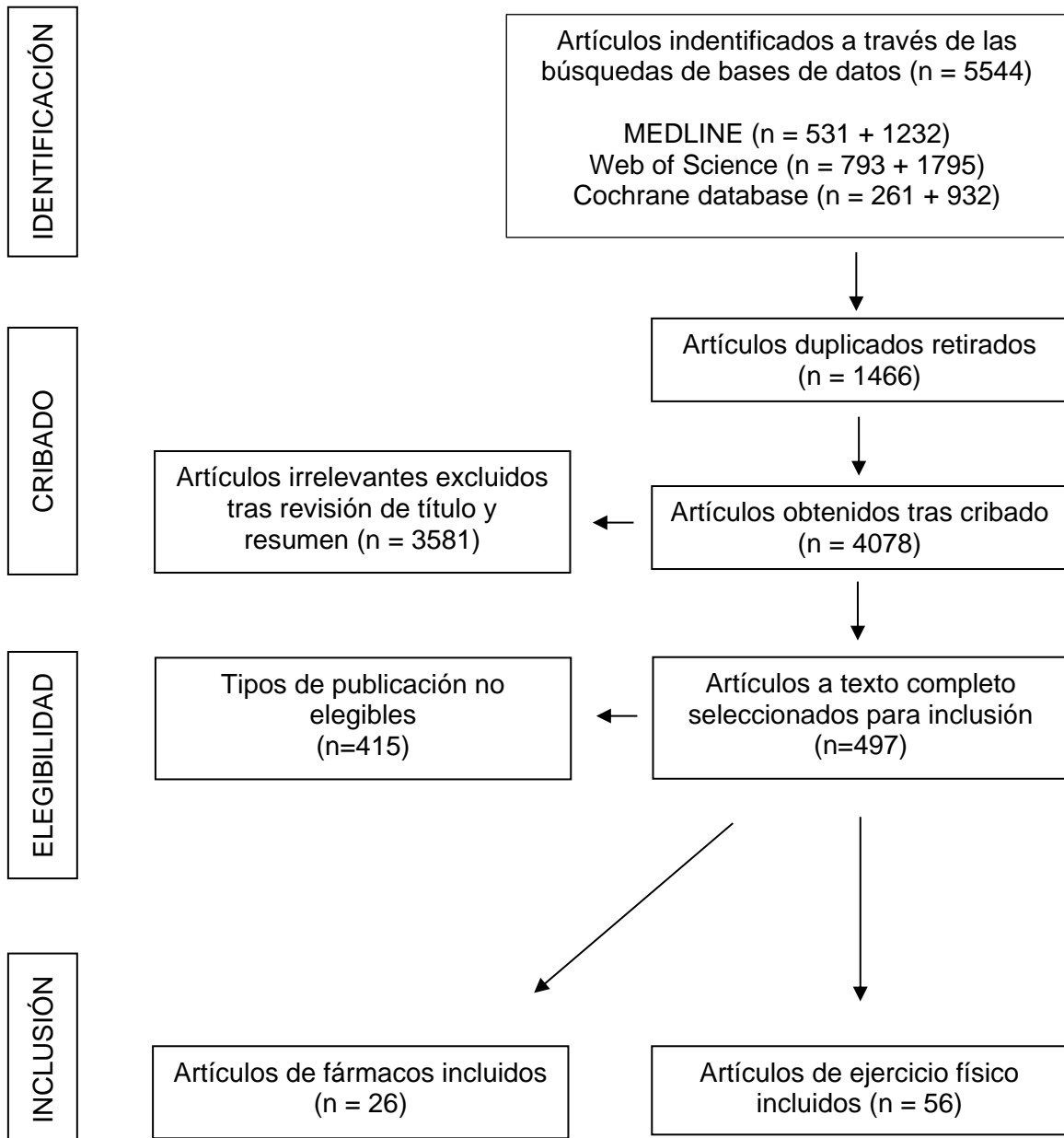


Figura 1. Diagrama de flujo

De forma detallada, las características principales de los estudios incluidos fueron:

Para los estudios que incluyeron ejercicio físico como terapia, reportaron datos para 125 grupos intervención, incluyendo 2038 pacientes con EP, y 49 grupos control con 702 participantes. La media de edad para los participantes estuvo entre 57.6 y 77.7 años, para los que el rango de duración de la enfermedad desde el diagnóstico se mantuvo entre 2.5 y 15.7 años. La intervención de ejercicio físico varió desde 2 hasta 156 semanas (3 años), incluyendo desde 1 a 5 sesiones por semana, con una duración entre 120 y 180 minutos. (Tabla 1).

Para los estudios que incluyeron tratamiento farmacológico como terapia, reportaron datos para 35 grupos intervención, incluyendo 3568 pacientes, y 27 grupos control con 2577 participantes. La media de edad para los participantes se encontraba entre 56.5 y 70.2 años; para los que el rango de duración de la enfermedad desde el diagnóstico se mantuvo entre 0.43 y 9.5 años. La terapia farmacológica varió desde 1 hasta 216 semanas (4.5 años), incluyendo una dosis diaria entre 1 y 600 miligramos, en función de cada fármaco. (Tabla 2).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que incluyeron ejercicio físico como intervención.

| Estudio (año) | País | Características de la población | | | | | Características de la intervención | | |
|-----------------------|----------------|---|--|--|---|---|--|---|--|
| | | Muestra (nº mujeres) | Edad (a) (media ± DE) | Duración EP (a) (media ± DE) | H&Y basal (media ± DE) | UPDRS basal (media ± DE) | Intervención actividad física | Características ejercicio físico | Dosis |
| Abraham et al, 2018 | Estados Unidos | GI: 10 (1) GC: 10 (3) | GI: 66.4 (12.5) GC: 65.1 (7.5) | GI: 6.1 (3.8) GC: 8.5 (4.5) | GI: 2.0 (1.8-2.5)* GC: 2.0 (2.0-2.5)* | GI: 38.4 (13.8) GC: 32.1 (12.2) | GI: <i>Dynamic Neuro-Cognitive Imagery</i> (DNI) GC: educación en salud | GI: 15 min calentamiento + 45 min introducción DNI, práctica parte A y B + 20 min de sesión de movimiento DNI + 5 min vuelta a la calma GC: 90 min leer una lección + 30 min ejercicios en vídeo | 2s - 5sxs (120 min) |
| Acarer et al, 2015 | Turquía | GI: 29 (12) GC: 11 (3) | GI: 67 (51-81) GC: 60 (40-71) | GI: 4.5 (1-24) GC: 8 (1-18) | GI: 22 en estadio II GC: 6 en estadio II | GI: 19.5 (10-54)* GC: 25 (8-41)* | GI: rehabilitación vestibular personalizada GC: grupo control | GI: ejercicios adaptación + ejercicios sustitución + ejercicios habituación + ejercicios equilibrio + ejercicios basados en el hogar GC: tratamiento habitual | 8s - 1sxs (30-45 min) +2sxd de ejercicio basado en el hogar (30-40 min) |
| Almeida & Bhatt, 2012 | Canadá | GI1: 14 (6) GI2: 14 (2) GC: 14 (3) | GI1: 63.86 (8.41) GI2: 73.93 (6.53) GC: 67.43 (9.26) | ND | ND | GI1: 23.68 (10.1) GI2: 22.07 (8.0) GC: 24.21 (9.5) | GI1: grupo cinta de correr GI2: marcha sobre suelo GC: grupo control | GI1: marcha en cinta de correr en señales espaciadas igualmente distribuidas GI2: marcha sobre el suelo en señales igualmente espaciadas en alfombra GC: control | 6s - 3sxs (30 min) |
| Amano et al, 2013 | Estados Unidos | GI1: 12 (5) GI2: 15 (8) GI3: 9 (2) GC: 9 (2) | GI1: 64 (13) GI2: 66 (11) GI3: 68 (7) GC: 66 (7) | GI1: 7 (7) GI2: 8 (5) GI3: 12 (7) GC: 5 (3) | GI1: 2.3 (0.4) GI2: 2.4 (0.6) GI3: 2.2 (0.4) GC: 2.4 (0.4) | GI1: 21.1 (6.8) GI2: 23.1 (6.0) GI3: 24.1 (5.7) GC: 23.1 (4.8) | GI1 y GI2: Tai Chi GI3: meditación Qi-Gong GC: tratamiento habitual | GI1 y GI2: formas cortas estilo Yang GI3: meditación Qi-Gong | GI1: 16s - 2sxs (60 min) GI2: 16s - 3sxs (60 min) GI3: 16s - 2sxs (60 min) |
| Ayán & Cancela, 2012 | España | GI1: 10 (6) GI2: 10 (5) | GI1: 68.9 (9.6) GI2: 71.9 (5.1) | GI1: 6.1 (3.1) GI2: 7.5 (5.5) | GI1: 2.4 (0.7) GI2: 2.0 (0.7) | GI1: 13.7 (6.9) GI2: 16.2 (6.6) | GI1: ejercicios baja intensidad en el agua GI2: ejercicios resistencia muscular en el agua | GI1: 10 min calentamiento + 20 min ejercicios equilibrio + 15 min ejercicios dinámicos + 10 min enfriamiento GI2: 15 min calentamiento + 30 min resistencia muscular + 15 min vuelta a la calma | 12s - 2sxs (60 min) |
| Beck et al, 2017 | Canadá | GI1: 19 (4) GI2: 20 (4) GC: 11 (1) | GI1: 68.63 (9.91) GI2: 73.05 (7.84) GC: 71.27 (6.57) | GI1: 7.0 (5.01) GI2: 6.70 (4.16) GC: 8.36 (5.87) | ND | GI1: 20.08 (11.41) GI2: 22.89 (8.15) GC: 16.91 (9.20) | GI1: ejercicio foco de atención externo GI2: ejercicio foco de atención interno GC: tratamiento habitual | GI1: ejercicios caminar, equilibrio, estiramientos y coordinación con atención centrada en estímulos externos GI2: ejercicios caminar, equilibrio, estiramientos y coordinación con atención centrada en el movimiento de las extremidades | 11s - 3sxs (60 min) |
| Burini et al, 2006 | Italia | GI1: 13 (8) GI2: 13 (9) | GI1: 65.7 (7) GI2: 62.7 (4) | GI1: 11.2 (5.4) GI2: 10.6 (4.8) | GI1: 3 en estadio II GI2: 4 en estadio II | GI1: 11 (2-16)* GI2: 12 (5-20)* | GI1: ejercicio aeróbico GI2: grupo Gi-gong | GI1: 10 min calentamiento + 30 min cicloergómetro al 50-60% RC + 10 min enfriamiento GI2: Gi-gong como fisioterapia China | GI1: 7s - 3sxs (45 min) GI2: 7s - 3sxs (50 min) |
| Canning et al, 2012 | Australia | GI: 10 (5) GC: 10 (4) | GI: 60.7 (5.9) GC: 62.9 (9.9) | GI: 6.1 (4.0) GC: 5.2 (4.1) | ND | GI: 20.9 (10.2) GC: 17.9 (7.1) | GI: programa de ejercicios de caminar semi supervisado basado en el hogar en cinta de correr GC: tratamiento habitual | GI: calentamiento + andar en cinta de correr al 60-80% de velocidad media + vuelta a la calma | 6s - 4sxs (30-40 min) |
| Carda et al, 2012 | Italia | GI1: 15 (ND) GI2: 15 (ND) | GI1: 67.87 (7.05) GI2: 66.93 (5.13) | GI1: 3.73 (2.49) GI2: 3.73 (1.91) | GI1: 2.17 (0.24) GI2: 2.23 (0.26) | GI1: 10.33 (8.89-11.78) GI2: 10.73 (9.32-12.14) | GI1: caminar en cinta de correr (robot) GI2: caminar en cinta de correr | GI1: 15 min al 50% PCS + 15 min al 30% PCS, a 1.5-3.0km/h GI2: 30 min cinta de correr al 80-100% velocidad máxima | 4s - 3sxs (30 min) |
| Carrol et al, 2017 | Irlanda | GI: 10 (3) GC: 8 (3) | GI: 69.5 (57.75-71.75)* GC: 74 (67-77)* | GI: 7 (3.25-12.25)* GC: 10.5 (4.25-13.5)* | GI: 2.0 (1.5-2.25)* GC: 2.0 (1.63-2.88)* | GI: 17.5 (8.75-21.25)* GC: 16.5 (10.25-21.25)* | GI: entrenamiento de marcha acuática GC: tratamiento habitual | GI: 10 min calentamiento + 25 min entrenamiento de marcha + 10 min vuelta a la calma | 6s-2sxs (45 min) |

*: Mediana + RI; ^: Media + DE; EE: Error Estándar; **: dosis prevista al inicio del ensayo; GI: grupo intervención; GC: grupo control; ND: no disponible; s: semana; sxs: sesiones por semana; RC: ritmo cardíaco; FCR: frecuencia cardíaca reserva; FCMAPE: frecuencia cardíaca máxima apropiada para la edad; PCS: peso corporal (soporte); min: minutos; TO: terapia ocupacional; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO-B: inhibidor monoamino oxidasa-B; ADNE: agonista dopaminérgico no ergótico; VO: vía oral; VT: vía transdérmica; LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que incluyeron ejercicio físico como intervención (continuación).

| Estudio (año) | País | Características de la población | | | | Características de la intervención | | | |
|-------------------------------|----------------|---|--|---|--|---|--|---|---|
| | | Muestra (nº mujeres) | Edad (a) (media ± DE) | Duración EP (a) (media ± DE) | H&Y basal (media ± DE) | UPDRS basal (media ± DE) | Intervención actividad física | Características ejercicio físico | Dosis |
| Cheng et al, 2017 | Taiwan | GI: 12 (3) GC: 12 (4) | GI: 65.8 (11.5) GC: 67.3 (6.4) | GI: 6.1 (4.1) GC: 8.1 (4.6) | GI: 1.8 (0.6) GC: 2.0 (0.8) | GI: 19.7 (4.2) GC: 19.5 (6.3) | GI: caminar en cinta de correr curva GC: ejercicios de tronco | GI: 15 min caminar cinta de correr curva en cada dirección a partir del 80% de la velocidad cómoda + 10 min andar en suelo GC: 30 min ejercicios de tronco-brazo en posición sentada + 10 min andar en suelo | 4-6s-12s (40 min) |
| Cheon et al, 2013 | Corea | GI1: 7 (7) GI2: 9 (9) GC: 7 (7) | GI1: 62.3 (6.5) GI2: 65.6 (7.9) GC: 64.9 (7.2) | GI1: 5.8 (3.4) GI2: 6.1 (2.9) GC: 4.7 (4.2) | GI1: 2.5 (2-3)* GI2: 2.5 (2-3)* GC: 2.5 (2-3)* | GI1: 33.9 (15.3) GI2: 19.8 (9.0) GC: 32.8 (6.2) | GI1: programa de ejercicio combinado GI2: Tai Chi GC: no intervención | GI1: 5-10 min calentamiento + 40-50 min ejercicio combinado + 5 min vuelta a la calma GI2: 5-10 min calentamiento + 40-50 min Tai Chi + 5 min vuelta a la calma | 8s-3sxs |
| Choi et al, 2013 | Corea | GI: 11 (ND) GC: 9 (ND) | GI: 60.81 (7.6) GC: 65.54 (6.8) | GI: 5.2 (2.7) GC: 5.2 (2.7) | GI: 1.6 (0.6) GC: 1.8 (0.3) | GI: 22.36 (7.44) GC: 17.67 (8.21) | GI: Tai Chi GC: no intervención | GI: 10 min calentamiento + 30 min Tai Chi + 10 min meditación + 10 min vuelta a la calma | 12s-2sxs (50 min) +1sxs ejercicio basado en el hogar |
| Collet et al, 2017 | Reino Unido | GI: 54 (23) GC: 51 (21) | GI: 66 (9) GC: 67 (7) | GI: 4.8 (4.1) GC: 5.3 (4.1) | ND | GI: 16.7 (10.1) GC: 19.9 (9.9) | GI: ejercicio aeróbico GC: escritura a mano | GI: 30 min ejercicio aeróbico al 55-85% RC + 30 min entrenamiento de resistencia GC: 'calentamiento' con ejercicios de manos + ejercicios de escritura + ejercicios de manos | 24s-2sxs (60 min) |
| Corcos et al, 2013 (a los 6m) | Estados Unidos | GI1: 24 (10) GC2: 24 (10) | GI1: 58.6 (5.6) GI2: 59.0 (4.6) | GI1: 6.5 (4.7) GI2: 6.5 (4.1) | GI1: 2.3 (0.53) GI2: 2.2 (0.41) | GI1: 20.9 (8.0) GI2: 21.6 (10.1) | GI1: fitness modificado GI2: entrenamiento de resistencia progresivo | GI1: estiramientos + equilibrio + respiración + fortalecimiento no progresivo GI2: ejercicios de fortalecimiento | 24s-2sxs (60-90 min) |
| Cugusi et al, 2015 | Italia | GI: 10 (2) GC: 10 (2) | GI: 68.1 (8.7) GC: 66.6 (7.3) | GI: 7 (2) GC: 7 (4) | GI: 2.4 (0.8) GC: 2.3 (0.5) | GI: 25.3 (11.1) GC: 25.0 (11.8) | GI: programa de caminata nórdica GC: tratamiento habitual | GI: calentamiento + práctica marcha nórdica al 60-80% of RFC + vuelta a la calma | 12s-2sxs (60 min) |
| Dipasquale et al, 2016 | Italia | GI: 20 (7) GC: 20 (7) | GI: 69.9 (6.42) GC: 66.4 (9.32) | GI: 27m (7) GC: 28m (8) | GI: 16 en estadio II GC: 15 en estadio II | GI: 11(5)* GC: 8.5 (7.5)* | GI: programa de fisioterapia GC: tratamiento habitual | GI: transferencias + postura corporal + alcanzar y agarrar + equilibrio + marcha GC: ejercicios extremidades superiores + extremidades inferiores + espalda + equilibrio + respiración | 16s-2sxs (60 min) |
| Duncan and Earhart, 2012 | Estados Unidos | GI: 26 (11) GC: 26 (11) | GI: 69.3 (1.9)^ GC: 69.0 (1.5)^ | GI: 5.8 (1.1)^ GC: 7.0 (1.0)^ | GI: 2.6 (0.1)^ GC: 2.5 (0.1)^ | GI: 44.5 (2.3)^ GC: 48.0 (1.8)^ | GI: tango argentino GC: tratamiento habitual | GI: 5 min saludos y práctica + 10 min calentamiento + 10 min nuevos pasos + 15 min entrenamiento músico/rítmico + 17 min musicoterapia + 3 min vuelta a la calma | 48 sesiones-2sxs (60 min) |
| Ebersbach et al, 2010 | Alemania | GI1: 20 (13) GI2: 19 (12) GC: 19 (11) | GI1: 67.1 (3.6) GI2: 65.5 (9.0) GC: 69.3 (8.4) | GI1: 6.1 (3) GI2: 7.8 (4.4) GC: 7.4 (5.9) | GI1: 2.8 (0.37) GI2: 2.6 (0.4) GC: 2.5 (0.7) | GI1: 21.1 (6.3) GI2: 18.5 (5.8) GC: 19.1 (9.7) | GI1: tratamiento de voz Lee Silverman GI2: caminata nórdica GC: ejercicio basado en el hogar | GI1: movimientos todo el cuerpo + estiramientos + actividades de la vida diaria GI2: calentamiento + práctica marcha nórdica + enfriamiento GC: estiramientos + movimientos alta amplitud + trabajo activo para fuerza muscular y postura | GI1: 4s-4sxs (60 min) GI2: 8s-2sxs (60 min) GC: 1s (60 min) |
| Fisher et al, 2008 | Estados Unidos | GI1: 10 (4) GI2: 10 (5) GC: 10 (2) | GI1: 64.0 (14.5) GI2: 61.5 (9.8) GC: 63.1 (11.5) | GI1: 14.7m (9.9) GI2: 8.8m (7.9) GC: 17.7m (13.3) | GI1: 1.9 (0.5) GI2: 1.9 (0.3) GC: 1.9 (0.3) | GI1: 27.6 (10.3) GI2: 30.5 (8.7) GC: 27.6 (7.3) | GI1: caminar en cinta de correr GI2: terapia física GC: grupo intensidad cero | GI1: cinta de correr al 10% PCS 3.0METS-75% FCMAPE GI2: rango movimientos pasivos y estiramientos + rango movimientos activos + equilibrio + marcha + resistencia + movimientos transicionales y actividades funcionales GC: educación | 8s-3sxs (45 min) 8s-6s (60 min) |

*: Mediana + RI; ^: Media + DE; EE: Error Estándar; **: dosis prevista al inicio del ensayo; GI: grupo intervención; GC: grupo control; ND: no disponible; s: semana; sxs: sesiones por semana; RC: ritmo cardíaco; FCR: frecuencia cardíaca reserva; FCMAPE: frecuencia cardíaca máxima apropiada para la edad; PCS: peso corporal (soporte); min: minutos; TO: terapia ocupacional; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO-B: inhibidor monoamino oxidasa-B; ADNE: agonista dopaminérgico no ergótico; VO: vía oral; VT: vía transdérmica; LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que incluyeron ejercicio físico como intervención (continuación).

| Estudio (año) | País | Características de la población | | | | Características de la intervención | | | |
|---------------------------|--------------------|---|---|--|--|--|---|---|--|
| | | Muestra (nº mujeres) | Edad (a) (media ± DE) | Duración EP (a) (media ± DE) | H&Y basal (media ± DE) | UPDRS basal (media ± DE) | Intervención actividad física | Características ejercicio físico | Dosis |
| Galli et al, 2016 | Italia | G11: 25 (11) G12: 25 (13) | G11: 68.8 (6.9) G12: 66.4 (9.7) | G11: 9.9 (ND) G12: 8.1 (ND) | G11: 1.5-3 G12: 2-4 | G11: 39 (34-45) G12: 50 (43-53) | G11: entrenamiento marcha robótico asistido G12: entrenamiento marcha en suelo | G11: 45 min entrenamiento marcha robótico asistido a 2.2 - 2.5 km/h + 135 min terapia ocupacional miembros superiores G12: 45 min cinta de correr + 135 min terapia ocupacional miembros superiores | 4s - 5sxs (180 min) |
| Ganesan et al, 2014 | India | G11: 20 (5) G12: 20 (5) GC: 20 (4) | G11: 57.7 (10.3) G12: 57.6 (9.1) GC: 59.1 (6.8) | G11: 4.9 (3.1) G12: 5.7 (3.9) GC: 5.5 (3.4) | G11: 17 en estadio II G12: 17 en estadio II GC: 16 en estadio II | G11: 30.70 (5.04) G12: 31.95 (4.26) GC: 30.15 (3.88) | G11: andar G12: andar en cinta GC: tratamiento habitual | G11: 5 min calentamiento + 30 min andar en línea recta + estrategias de giro y balanceo + 5 min vuelta a la calma G12: 5 min calentamiento + 30 min andar en cinta 20% PCS + 5 min vuelta a la calma | 4s - 4sxs (30 min) |
| Gao et al, 2014 | China | GI: 37 (14) GC: 39 (12) | GI: 69.54 (7.32) GC: 68.28 (8.53) | GI: 9.15 (8.58) GC: 8.37 (8.24) | GI: 19 en estadio II GC: 12 en estadio II | GI: 31.86 (11.49) GC: 30.62 (9.90) | GI: Tai Chi GC: tratamiento habitual | GI: 24 sesiones de movimiento Tai Chi | 12s - 3sxs (60 min) |
| Gobbi et al, 2009 | Brasil | G11: 21 (11) G12: 13 (8) | G11: 67 (9) G12: 69 (8) | ND | G11: 2 (1) G12: 2 (1) | G11: 21 (12) G12: 31 (14) | G11: ejercicio multimodal G12: programa adaptativo | G11: ejercicio aeróbico + flexibilidad + fuerza + coordinación motora + equilibrio G12: flexibilidad + fuerza + coordinación motora + equilibrio | G1: 24s - 3sxs (60 min) G2: 24s - 1sxs (60 min) |
| Hackney et al, 2007 | Estados Unidos | GI: 9 (3) GC: 10 (4) | GI: 72.6 (2.2)^ GC: 69.6 (2.1)^ | GI: 6.2 (1.5)^ GC: 3.3 (0.5)^ | GI: 2.3 (0.7)^ GC: 2.2 (0.6)^ | GI: 30.6 (1.3)^ GC: 28.2 (1.2)^ | GI: tango argentino GC: resistencia | GI: estiramientos posturales + equilibrio + andar estilo tango + patrones trabajo pies/ coordinación del paso con la música GC: 40 min respiración/estiramiento y resistencia/ejercicios destreza + 10 min estiramiento y ejercicios fortalecimiento | 13s - 21s (60 min) |
| Hackney and Earhart, 2008 | Estados Unidos | GI: 13 (2) GC: 13 (3) | GI: 64.9 (8.3) GC: 62.6 (10.2) | GI: 8.7 (4.7) GC: 5.5 (3.3) | GI: 2.0 (1.5-2.1)* GC: 2.0 (2.0-2.0)* | GI: 25.5 (21.5-32.8)* GC: 24.0 (17.8-28.3)* | GI: Tai Chi GC: no intervención | GI: sesiones de movimiento Tai Chi | 13s - 2sxs (60 min) |
| Hackney and Earhart, 2009 | Estados Unidos | G11: 17 (6) G12: 14 (3) GC: 17 (5) | G11: 66.8 (2.4)^ G12: 68.2 (1.4)^ GC: 65.5 (2.8)^ | G11: 9.2 (1.5)^ G12: 6.9 (1.3)^ GC: 5.9 (1.0)^ | G11: 2.0 (0.2)^ G12: 2.1 (0.1)^ GC: 2.2 (0.2)^ | G11: 26.9 (2.5)^ G12: 27.6 (2.0)^ GC: 27.4 (2.4)^ | G11: lecciones vals/foxtrot G12: lecciones tango GC: no intervención | ND | 13s - 2sxs (60 min) |
| Kurt et al, 2018 | Turquía | GI: 20 (9) GC: 20 (7) | GI: 62.41 (6.76) GC: 63.61 (7.18) | ND | GI: 9 en estadio II GC: 11 en estadio II | GI: 30.09 (4.88) GC: 28.06 (5.37) | GI: ejercicios Ai Chi acuáticos GC: ejercicios basados en tierra | GI: 15 min calentamiento + 30 min 16 movimientos diferentes de Ai Chi + 15 min vuelta a la calma GC: 10 min calentamiento + 10 min estiramientos + 30 min equilibrio y entrenamiento de la marcha + 10 min vuelta a la calma | 5s - 5sxs (60 min) |
| Lee et al, 2018 | República de Corea | GI: 25 (15) GC: 16 (9) | GI: 65.8 (7.2) GC: 65.7 (6.4) | GI: 4.5 (3.3) GC: 4.4 (3.0) | GI: 10 en estadio II GC: 5 en estadio II | GI: 14.8 (6.7) GC: 11.9 (3.1) | GI: Qigong GC: tratamiento habitual | IG: 15 min relajación + 30 min Qigong + 15 min Qigong vuelta a la calma | 8s - 2sxs (60 min) |
| Li et al, 2012 | Estados Unidos | G11: 65 (20) G12: 65 (27) GC: 65 (26) | G11: 68 (9) G12: 69 (8) GC: 69 (9) | G11: 8 (9) G12: 8 (9) GC: 6 (5) | G11: 34 en estadio II G12: 27 en estadio II GC: 28 en estadio II | G11: 15.28 (5.59) G12: 15.32 (6.04) GC: 15.06 (6.17) | G11: Tai Chi G12: entrenamiento resistencia GC: ejercicio baja intensidad | G11: 6 sesiones de movimiento de Tai Chi G12: fortalecimiento + resistencia GC: estiramiento + respiración | 24s - 2sxs (60 min) |
| Meng et al, 2015 | Estados Unidos | G11: 14 (5) G12: 13 (2) GC: 10 (6) | G11: 71.6 (6.6) G12: 71.2 (6.5) GC: 74.9 (8.3) | G11: 6.6 (4.4) G12: 6.9 (6.3) GC: 5.9 (6.2) | G11: 2.2 (0.6) G12: 2.2 (0.7) GC: 2.1 (0.7) | G11: 32.9 (12.0) G12: 28.15 (11) GC: 27.6 (7.8) | G11: entrenamiento fuerza G12: Yoga GC: educación para la salud | G11: ejercicios fuerza en 11 máquinas G12: posturas Yoga GC: modificación estilo de vida + medicación + terapia/ejercicio + nutrición/cuidados a largo plazo | G11: 12s - 2sxs (45-60 min) G12: 12s - 2sxs (60 min) GC: 12s - 1sxs (60 min) |

*: Mediana + RI; ^: Media + DE; EE: Error Estándar; **: dosis prevista al inicio del ensayo; GI: grupo intervención; GC: grupo control; ND: no disponible; s: semana; sxs: sesiones por semana; RC: ritmo cardíaco; FCR: frecuencia cardíaca reserva; FCMAPE: frecuencia cardíaca máxima apropiada para la edad; PCS: peso corporal (soporte); min: minutos; TO: terapia ocupacional; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO-B: inhibidor monoamino oxidasa-B; ADNE: agonista dopaminérgico no ergótico; VO: vía oral; VT: vía transdérmica; LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que incluyeron ejercicio físico como intervención (continuación).

| Estudio (año) | País | Características de la población | | | | | Características de la intervención | | | |
|---------------------------------|-----------|---|---|---|--|--|--|--|--|--|
| | | Muestra (nº mujeres) | Edad (a) (media ± DE) | Duración EP (a) (media ± DE) | H&Y basal (media ± DE) | UPDRS basal (media ± DE) | Intervención actividad física | Características ejercicio físico | Dosis | |
| Miyai et al, 2002 | Japón | GI1: 11 (6) GI2: 9 (4) | GI1: 69.5 (1.9)^ GI2: 69.8 (1.5)^ | GI1: 4.1 (0.8)^ GI2: 4.5 (0.7)^ | GI1: 2.9 (0.1)^ GI2: 2.8 (0.1)^ | GI1: 18.5 (1.2)^ GI2: 18.6 (1.4)^ | GI1: andar en cinta GI2: terapia física | GI1: 45 min cinta con 0-20% PCS a 0.5-3.0 km/h + 45 min terapia ocupacional y transferencias GI2: 45 min acondicionamiento general + rango de movimiento + ABVD/entrenamiento marcha + 45 min terapia ocupacional y transferencias | 4s - 3sxs (90 min) | |
| Modugno et al, 2010 (al año-T1) | Italia | GI: 10 (5) GC: 10 (5) | GI: 63.2 (1.13)^ GC: 62 (1.58)^ | GI: 9.4 (1.1)^ GC: 10 (1.8)^ | GI: 3.5 (0.17)^ GC: 3 (0.22)^ | GI: 23.5 (3.01)^ GC: 26.9 (4.86)^ | GI: fisioterapia GC: teatro terapéutico | GI: 10 min calentamiento + 15 min estiramientos + 15 min ejercicio postural + 20 min marcha + 15 min equilibrio + 15 min relajación GC: 20 min calentamiento vocal + 40 min preparación de la escena + 5 horas puesta en escena | GI: 3a - 3sxs (120-180 min) GI: 3a - 2-4sxm (360 min) | |
| Mollinedo-Cardalda et al, 2018 | España | GI1: 13 (8) GI2: 13 (9) | GI1: 62.85 (9.75) GI2: 66.0 (13.14) | GI1: 5.77 (3.39) GI2: 5.69 (4.4) | GI1: 2.08 (0.49) GI2: 2.00 (0.82) | GI1: 29.55 (11.26) GI2: 31.54 (11.84) | GI1: Pilates GI2: programa actividad física | GI1: 10 min calentamiento + 45 min ejercicio con Theraband resistencia-media y tobilleras/muñequeras de 0,5kg + 5 min vuelta a la calma GI2: 10 min calentamiento + 45 min ejercicios aeróbicos/fuerza/flexibilidad/movilidad articular/coordinación + 5 min vuelta a la calma | 12s - 2sxs (60 min) | |
| Monticone et al, 2015 | Italia | GI: 35 (11) GC: 35 (13) | GI: 74.1 (6.0) GC: 73.4 (7.0) | GI: 15.7 (2.6) GC: 15.3 (3.0) | GI: 20 en estadio III GC: 22 en estadio III | GI: 83.0 (15.3) GC: 83.0 (14.3) | GI: entrenamiento motor, cognitivo y ergonómico GC: entrenamiento de velocidad y resistencia | GI: orientado a tarea + equilibrio + ejercicios de marcha + entrenamiento neuropsicológico + ejercicios ABVD GC: técnicas neuromotoras, movilización articular, fortalecimiento y estiramiento, equilibrio y ejercicios andar | GI: 8s - 5sxs (90 min)+ 30 minxs psicólogo + 30 minxs TO GC: 8s - 5sxs (90 min) | |
| Morris et al, 2015 | Australia | GI1: 70 (28) GI2: 69 (23) GC: 71 (19) | GI1: 67.4 (10.4) GI2: 68.4 (9.9) GC: 67.9 (8.4) | GI1: 7.2 (6.2) GI2: 6 (5.5) GC: 6.9 (5.2) | GI1: 22 en estadio II GI2: 17 en estadio II GC: 17 en estadio II | GI1: 14.6 (5.9) GI2: 14.9 (6.3) GC: 16.2 (6.5) | GI1: entrenamientos de fuerza progresivos GI2: entrenamiento estrategia del movimiento GC: destrezas de la vida diaria | GI1: resistencia funcional con Theraband y PCS + educación para prevenir caídas GI2: estrategias para prevenir caídas, mejora de la movilidad y equilibrio durante las tareas funcionales GC: actividades sociales, consejo práctico, sesiones informativas y grupo de discusión | 8s - 1sxs (120 min)+ 1sxs de ejercicio en casa (120 min) | |
| Modugno et al, 2010 (al año-T1) | Italia | GI: 10 (5) GC: 10 (5) | GI: 63.2 (1.13)^ GC: 62 (1.58)^ | GI: 9.4 (1.1)^ GC: 10 (1.8)^ | GI: 3.5 (0.17)^ GC: 3 (0.22)^ | GI: 23.5 (3.01)^ GC: 26.9 (4.86)^ | GI: fisioterapia GC: teatro terapéutico | GI: 10 min calentamiento + 15 min estiramientos + 15 min ejercicio postural + 20 min marcha + 15 min equilibrio + 15 min relajación GC: 20 min calentamiento vocal + 40 min preparación de la escena + 5 horas puesta en escena | GI: 3a - 3sxs (120-180 min) GI: 3a - 2-4sxm (360 min) | |
| Nadeau et al, 2013 | Canadá | GI1: 12 (4) GI2: 11 (1) GI3: 11 (2) | GI1: 64.0 (6.6) GI2: 60.1 (6.8) GI3: 63.4 (5.6) | ND | GI1: 1.92 (0.20) GI2: 1.92 (0.20) GI3: 1.86 (0.23) | GI1: 29.1 (11.8) GI2: 21.9 (5.5) GI3: 17.9 (6.6) | GI1: grupo velocidad en cinta GI2: grupo mixto en cinta GI3: rutinas baja intensidad | GI1: 5 min calentamiento + 45 min cinta 80-100% velocidad de preferencia + 5 min vuelta a la calma GI2: 5 min calentamiento + 45 min cinta a 0.2km/h + 5 min vuelta a la calma GI3: Tai Chi + baile latino + ejercicios con banda resistencia + movimientos coordinación | 24s - 3sxs (60 min) | |

*: Mediana + RI; ^: Media + DE; EE: Error Estándar; **: dosis prevista al inicio del ensayo; GI: grupo intervención; GC: grupo control; ND: no disponible; s: semana; sxs: sesiones por semana; RC: ritmo cardíaco; FCR: frecuencia cardíaca reserva; FCMAPE: frecuencia cardíaca máxima apropiada para la edad; PCS: peso corporal (soporte); min: minutos; TO: terapia ocupacional; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO-B: inhibidor monoamino oxidasa-B; ADNE: agonista dopaminérgico no ergótico; VO: vía oral; VT: vía transdérmica; LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que incluyeron ejercicio físico como intervención (continuación).

| Estudio (año) | País | Características de la población | | | | Características de la intervención | | | |
|--------------------------|----------------|---|---|---|---|---|---|---|--|
| | | Muestra (nº mujeres) | Edad (a) (media ± DE) | Duración EP (a) (media ± DE) | H&Y basal (media ± DE) | UPDRS basal (media ± DE) | Intervención actividad física | Características ejercicio físico | Dosis |
| Paccheitti et al, 1999 | Italia | GI1: 16 (4) GI2: 16 (5) | GI1: 62.5 (5) GI2: 63.2 (5) | GI1: 4.8 (3) GI2: 5.2 (2) | ND | GI1: 40.2 (7.7) GI2: 40.7 (7) | GI1: terapia musical GI2: terapia física | GI1: 10 min entrada y entrevista + 10 min visualización + 15-20 min canto coral y expresión facial, respiración y ejercicios vocales + 30 min movimientos rítmicos + 30-40 improvisación + 20-30 min expresión corporal libre + 10 min conversación GI2: ejercicios estiramiento pasivo + tareas motoras + equilibrio + estrategias de movimientos | GI1: 13s - 1sxs (120 min) GI2: 8s - 1sxs (90 min) |
| Perez de la Cruz, 2017 | España | GI1: 15 (ND) GI2: 15 (ND) | GI1: 66.80 (5.27) GI2: 67.53 (9.89) | GI1: 6.2 (2.54) GI2: 6.7 (3.22) | GI1: 2.82 (0.22) GI2: 2.66 (1.02) | GI1: 36.4 (16.53) GI2: 36.40 (15.16) | GI1: Ai Chi acuático GI2: entrenamiento fuerza y aeróbico | GI1: 35 min programa Ai Chi + 10 min vuelta a la calma GI2: 10 min calentamiento + 25 min entrenamiento de fuerza y ejercicios aeróbicos + 10 min vuelta a la calma | 10s - 2sxs (45 min) |
| Picelli et al 2012 | Italia | GI1: 17 (ND) GI2: 17 (ND) | 68.3 (ND) | 7.5 (ND) | 3.45 (ND) | GI1: 46.31 (6.65) GI2: 47.20 (7.93) | GI1: entrenamiento robótico GI2: terapia física | GI1: 40 min entrenamiento de la marcha robótico asistido a 1.3-1.6km/h GI2: fortalecimiento, movilización y coordinación | 4s - 3sxs (40 min) |
| Picelli et al, 2013 | Italia | GI1: 33 (7) GI2: 33 (11) | GI1: 68.2 (9.2) GI2: 69.7 (7.2) | GI1: 7.5 (5.6) GI2: 8.3 (4.1) | ND | GI1: 38 (32-43)* GI2: 40 (35-42)* | GI1: entrenamiento robótico GI2: entrenamiento de equilibrio | GI1: 40 min entrenamiento de la marcha robótico asistido a 1.0-2.0km/h GI2: retroalimentación control postural + ajuste postural | 4s - 3sxs (45 min) |
| Poliakoff et al, 2013 T2 | Reino Unido | GI: 12 (3) GC: 10 (2) | GI: 68.8 (48-77) GC: 66.6 (49-78) | GI: 7.90 (4.6-16.7) GC: 4.58 (0.25-16) | ND | GI: 18.5 (6.2) GC: 15.2 (4.3) | GI: ejercicio grupal GC: tratamiento habitual | GI: actividad cardiovascular, incluyendo cinta, bicicletas reclinadas, bicicletas, elípticas y remo + marcha y agilidad | 10s - 2sxs (60 min) |
| Romenets et al, 2015 | Canadá | GI: 18 (6) GC: 15 (8) | GI: 63.2 (9.9) GC: 64.3 (8.1) | GI: 5.5 (4.4) GC: 7.7 (4.6) | GI: 1.7 (0.6) GC: 2.0 (0.5) | GI: 20.7 (10.1) GC: 27.5 (14.5) | GI: tango argentino GC: control | GI: revisión clase previa + nuevo paso o elementos + actividades de improvisación + ejercicio estándar de juego de pies | 12s - 2sxs (60 min) |
| Sage & Almeida, 2009 | Canadá | GI1: 18 (6) GI2: 13 (7) GC: 15 (8) | GI1: 64.2 (10.3) GI2: 65.1 (9.3) GC: 68.6 (8.7) | GI1: 4.7 (4.9) GI2: 3.2 (2.9) GC: 2.5 (2.2) | ND | GI1: 22.47 (5.8) GI2: 22.2 (8.1) GC: 21.8 (7.2) | GI1: ejercicio centrado en la atención sensorial GI2: entrenamiento aeróbico de miembros inferiores GC: grupo control | GI1: 20-30 min ejercicios de marcha no aeróbicos + 20-30 min ejercicios centrados en la atención sensorial con Therabands GI2: 5 min calentamiento + 20 min entrenamiento aeróbico extremidades inferiores al 60-75% RC + 5 min vuelta a la calma | 12s - 3sxs (30 min) |
| Sale et al, 2013 | Italia | GI1: 10 (4) GI2: 10 (5) | GI1: 70.27 (9.81) GI2: 68.42 (9.41) | GI1: 8.41 (4.99) GI2: 8.72 (4.74) | GI1: 2.5-3.5 GI2: 2.5-3.5 | GI1: 53.57 (14.74) GI2: 56.17 (13.86) | GI1: marcha robótico-asistida GI2: rehabilitación en cinta | GI1: 45 min marcha robótico-asistida 1.5-2.5km/h + 135 min TO para miembros superiores GI2: 45 min cinta + 135 min TO para miembros superiores | 4s - 5sxs (180 min) |
| Schenkman et al, 2012 | Estados Unidos | GI1: 41 (15) GI2: 39 (15) GC: 41 (15) | GI1: 63.4 (11.2) GI2: 64.5 (10.0) GC: 66.3 (10.1) | GI1: 3.9 (4.2) GI2: 4.9 (3.7) GC: 4.5 (3.8) | GI1: 2.2 (0.5) GI2: 2.3 (0.4) GC: 2.3 (0.4) | GI1: 24.4 (9.1) GI2: 24.3 (10.5) GC: 25.9 (8.9) | GI1: ejercicio aeróbico supervisado GI2: flexibilidad/equilibrio/ejercicio funcional GC: ejercicio basado en el hogar | GI1: 5-10 min calentamiento + 30 min ejercicio al 65-80% del RC máx. + 5-10 min vuelta a la calma GI2: flexibilidad/equilibrio/ejercicio funcional GC: ejercicio basado en el hogar | GI1, GI2: 16s - 5-7sxs (45-50 min) CG: 16m-1 supervisado - sxm (45-50 min) + 5-7s/s (45-50 min) |

*: Mediana + RI; ^: Media + DE; EE: Error Estándar; **: dosis prevista al inicio del ensayo; GI: grupo intervención; GC: grupo control; ND: no disponible; s: semana; sxs: sesiones por semana; RC: ritmo cardíaco; FCR: frecuencia cardíaca reserva; FCMAPE: frecuencia cardíaca máxima apropiada para la edad; PCS: peso corporal (soporte); min: minutos; TO: terapia ocupacional; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO-B: inhibidor monoamino oxidasa-B; ADNE: agonista dopaminérgico no ergótico; VO: vía oral; VT: vía transdérmica; LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata

Tabla 1. Características de los estudios incluidos que incluyeron ejercicio físico como intervención (continuación).

| Estudio (año) | País | Características de la población | | | | | Características de la intervención | | |
|---------------------------|----------------|---|--|--|--|---|---|---|--|
| | | Muestra (nº mujeres) | Edad (a) (media ± DE) | Duración EP (a) (media ± DE) | H&Y basal (media ± DE) | UPDRS basal (media ± DE) | Intervención actividad física | Características ejercicio físico | Dosis |
| Schenkman et al, 2017 | Estados Unidos | G1: 43 (21) G2: 45 (18) GC: 40 (16) | G1: 64 (9) G2: 63(10) GC: 64 (10) | G1: 0.3 (0.1-1.3)* G2: 0.3 (0.2-0.8)* GC: 0.4 (0.1-0.8)* | G1: 31 en estadio II G2: 32 en estadio II GC: 32 en estadio II | G1: 17 (7) G2: 16 (7) GC: 17 (7) | G1: cinta de correr intensidad alta G2: cinta de correr intensidad media GC: tratamiento habitual | G1: 5-10 min calentamiento + 30 min ejercicio alta intensidad en cinta de correr al 80-85% RC máx. + 5-10 min vuelta a la calma G2: 5-10 min calentamiento + 30 min ejercicios intensidad moderada en cinta de correr al 60-65% RC máx. + 5-10 min vuelta a la calma | 26s - 4sxs (50 min) |
| Schlenstedt et al, 2015 | Alemania | G1: 17 (5) G2: 15 (6) | G1: 75.7 (5.5) G2: 75.7 (7.2) | G1: 10.1 (6.0) G2: 9.3 (7.9) | G1: 2.8 (0.26) G2: 2.7 (0.4) | G1: 22.6 (9.5) G2: 20.3 (6.1) | G1: entrenamiento resistencia G2: entrenamiento equilibrio | G1: 10 min calentamiento + 50 min fortalecimiento miembros inferiores G2: 10 min calentamiento + 50 min tareas de postura y marcha | 7s - 2sxs (60 min) |
| Shulman et al, 2013 | Estados Unidos | G1: 23 (7) G2: 22 (6) G3: 22 (4) | G1: 66.1 (9.7) G2: 65.8 (11.5) G3: 65.3 (11.3) | G1: 5.9 (3.9) G2: 6.3 (3.5) G3: 6.3 (4.0) | G1: 19 en estadio II G2: 18 en estadio II G3: 16 en estadio II | G1: 30.3 (9.8) G2: 31.6 (9.2) G3: 34.5 (10.7) | G1: entrenamiento de alta intensidad en cinta de correr G2: entrenamiento de baja intensidad en cinta de correr G3: estiramiento y entrenamiento de resistencia | G1: aumento 5 min, 0.2 km/h y 1% inclinación cada semana para llegar a 30 min a 70-80% FCR G2: 0% inclinación aumentando c/ 5min cada 2 semanas para llegar a 50 min al 40-50% FCR G3: fortalecimiento tronco inferior + estiramiento tronco superior e inferior | 12s - 3sxs G1: 30 min G2: 50 min G3: ND |
| Silva-Batista et al, 2016 | Brasil | G1: 13 (3) G2: 13 (3) GC: 13 (4) | G1: 64.1 (9.1) G2: 64.2 (10.6) GC: 64.2 (8.3) | G1: 9.6 (3.9) G2: 10.5 (4.1) GC: 10.7 (6.1) | G1: 2.5 (0.5) G2: 2.5 (0.4) GC: 2.5 (0.4) | G1: 43.7 (13.4) G2: 45.1 (8.2) GC: 43.4 (8.6) | G1 y G2: entrenamiento de resistencia GC: grupo educacional | G1: 10 min calentamiento + ejercicios de resistencia con carga/resistencia incrementada progresivamente G2: 10 min calentamiento + ejercicios resistencia con carga/resistencia e inestabilidad incrementada progresivamente GC: juegos de bingo y educación | G1,G2: 12s - 2sxs (50 min) GC: 12s - 1sxs (60 min) |
| Solla et al, 2019 | Italia | G1: 10 (4) GC: 10 (3) | G1: 67.8 (5.9) GC: 67.1 (6.3) | G1: 4.4 (4.5) GC: 5 (2.9) | G1: 2.1 (0.6) GC: 2.3 (0.4) | G1:13.0 (7.23) GC: 14.67 (7.02) | G1: baile sardo GC: tratamiento habitual | GC: 30 min calentamiento + 50 min danza folclórica sarda + 10 min vuelta a la calma | 12s - 2sxs (90 min) |
| Van der Kolk et al, 2019 | Países Bajos | G1: 65 (23) GC: 65 (27) | G1: 59.3 (8.3) GC: 59.4 (9.3) | G1: 3.4 (1.3-7.3) GC: 3.2 (1.6-6.8) | G1: 61 en estadio II GC: 63 en estadio II | G1: 29.5 (2.7) GC: 27.2 (2.7) | G1: ejercicio aeróbico GC: estiramiento + flexibilidad + relajación | G1: 30 min bicicleta estática al 50-70% de FCR + 15 min vuelta a la calma GC: estiramiento + flexibilidad + relajación | G1: 24s - 3sxs (30-45 min) GC: 24s - 3sxs (30 min) |
| Volpe et al, 2013 | Italia | G1: 12 (5) GC: 12 (6) | G1: 61.6 (4.5) GC: 65.0 (5.3) | G1: 9.0 (3.6) GC: 8.9 (2.5) | G1: 2.2 (0.4) GC: 2.2 (0.4) | G1: 24.58 (3.87) GC: 23.92 (3.50) | G1: baile irlandés GC: fisioterapia | G1: 10 min calentamiento + 70 min baile irlandés + 10 min vuelta a la calma GC: 10 min calentamiento + 50 min fuerza/equilibrio/reeducación postural + 20 min entrenamiento de la marcha + 10 min vuelta a la calma | 24s - 1sxs (90 min) |
| Xiao & Zhuang, 2016 | China | G1: 48 (14) G2: 48 (15) | G1: 66.52 (2.13)^ G2: 68.17 (2.27)^ | G1: 6.15 (2.63)^ G2: 5.45 (3.61)^ | G1: 2.1 (0.23)^ G2: 2.2 (0.21)^ | G1: 26.9 (2.05)^ G2: 27.4 (2.51)^ | G1: caminata diaria G2: Baduanjin Qi-gong | G1: caminata diaria G2: 8 rutinas de movimiento distintas de Baduanjin Qi-gong | G1: 24s - 7sxs (30 min) G2: 24s - 4sxs (12-15 min) + 7s/s como GC |
| Zhang et al, 2015 | China | G1: 20 (7) G2: 20 (9) | G1: 66 (11.80) G2: 64.35 (10.53) | G1: 6.8 (5.43) G2: 4.85 (3.72) | G1: 7 en estadio II G2: 6 en estadio II | G1: 18.50 (6.20) G2: 16.35 (7.38) | G1: Tai Chi G2: entrenamiento de ejercicio multimodal | G1: 24 sesiones de movimiento cortas de Tai- Chi G2: entrenamiento muscular del core + 10 min entrenamiento obstáculos + de pie articulación tobillo + 10 min cicloergómetro | 12s - 2sxs (60 min) |

*: Mediana + RI; ^: Media + DE; EE: Error Estándar; **: dosis prevista al inicio del ensayo; GI: grupo intervención; GC: grupo control; ND: no disponible; s: semana; sxs: sesiones por semana; RC: ritmo cardíaco; FCR: frecuencia cardíaca reserva; FCMAPE: frecuencia cardíaca máxima apropiada para la edad; PCS: soporte peso corporal; min: minutos; TO: terapia ocupacional; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO-B: inhibidor monoamino oxidasa-B; ADNE: agonista dopaminérgico no ergótico; VO: vía oral; VT: vía transdérmica; LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata

Tabla 2. Características de los estudios incluidos que incluyeron tratamiento farmacológico como intervención.

| Estudio (año) | País | Características de la población | | | | Características de la intervención | | | |
|-------------------------|-------------------|--|---|--|---|--|--|--|------------------------------------|
| | | Muestra (nº mujeres) | Edad (a) (media ± DE) | Duración EP (a) (media ± DE) | H&Y basal (media ± DE) | UPDRS basal (media ± DE) | Intervención farmacológica | Dosis media/mantenimiento | Dosis |
| Adler et al, 1997 | EE.UU | GIa: 58 (24) GIb: 58 (22) GCa: 64 (29) GCB: 61 (16) | GIa: 64.9 (9.8) GIb: 59.1 (10.6) GCa: 65.9 (10.3) GCB: 61.6 (10.6) | GIa: 1.57 (1.64) GIb: 2.53 (1.64) GCa: 1.52 (1.48) GCB: 2.29 (1.65) | GIa: I + I/: 14; II + II/: 35; III: 9 GIb: I + I/: 18; II + II/: 35; III: 5 GCa: I + I/: 19; II + II/: 35; III: 10 GCB: I + I/: 18; II + II/: 38; III: 5 | GIa: 19.1 (8.2) GIb: 16.7 (9.2) GCa: 17.6 (7.7) GCB: 17.7 (8.6) | GIa: ropirinol, ADNE, VO GIb: ropirinol + selegilina GCa: placebo, VO GCB: placebo + selegilina | GIa: 15.8 (8.4) GIb: 15.5 (8.3) GCa: 19.2 (7.6) GCB: 20 (6.5) | 24 s |
| Allain et al, 1991 | Francia | GI: 48 (23) GC: 45 (20) | GI: 64.5 (8.5) GC: 65.4 (10.1) | ND ND | GI: 1.8 (0.50) GC: 1.7 (0.40) | GI: 22.5 (10.5) GC: 20.2 (9.0) | GI: selegilina, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI: 10** | 12 s |
| Allain et al, 1993 | Francia | GI: 48 (23) GC: 45 (20) | GI: 64.5 (8.5) GC: 65.4 (10.1) | GI: ND GC: ND | GI: 1.8 (0.50) GC: 1.7 (0.4) | GI: 22.5 (10.5) GC: 20.2 (9.0) | GI: selegilina, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI: 10** | 12 s |
| Antonini et al, 2015 | Multicéntrico | GI: 224 (95) GC: 125 (58) | GI: 68.0 (9.4) GC: 66.6 (9.8) | GI: 2.2 (0, 14.1)* GC: 2.8 (0, 20.6)* | GI: I: 34; II: 106; III: 76; IV: 8 GC: I: 18; II: 68; III: 36; IV: 3 | GI: 26.1 (12.1) GC: 26.8 (12.6) | GI: rotigotina, ADNE, VT GC: placebo, VT | GI: 8/16 (dosis máxima) | 7 s + 12 s |
| Barone et al, 2010 | Europa, Sudáfrica | GI: 144 (82) GC: 152 (74) | GI: 67.4 (9.0) GC: 66.6 (9.9) | GI: 4.0 (4.5) GC: 4.0 (3.9) | GI: I: 13; I/: 18; II: 50; II/: 30; III: 33 GC: I: 18; I/: 18; II: 56; II/: 35; III: 25 | GI: 26.3 (11.2) GC: 24.9 (10.2) | GI: pramipexol, ADNE, VO GC: placebo, VO | GI: 2.18 (0.83) GC: 2.51 (1.66) | 5 s + 7 s |
| Bhidayasiri et al, 2017 | Tailandia | GI: 17 (ND) GC: 17 (ND) | GI: 60.6 (9.5) GC: 63.5 (12.5) | GI: 9.5 (6.0) GC: 8.3 (5.1) | GI: 2.8 (0.8) GC: 2.9 (0.8) | GI: 31.7 (13.4) GC: 33.7 (9.3) | GI: rotigotina, ADNE, VT GC: placebo, VT | GI: 9.88 (ND) | 1-8 s + 4 s |
| Chung et al, 2016 | Corea del Sur | GI: 184 (96) GC: 196 (122) | GI: 65.6 (8.9) GC: 64.9 (8.2) | GI: 2.99 (3.26) GC: 2.51 (2.90) | GI: I: 30; I/: 6; II: 87; II/:37; III: 24 GC: I: 28; I/: 22; II: 87; II/: 33; III: 26 | GI: 21.9 (10.6) GC: 21.7 (10.1) | GI: rotigotina, ADNE, VT GC: placebo, VT | GI: 7.5 (3.37) | 4-7 s + 8 s |
| Fahn et al, 2004 | EE. UU., Canadá | GI1: 92 (34) GI2: 88 (29) GI3: 91 (29) GC: 90 (9) | GI1: 64.3 (10.6) GI2: 63.8 (12.1) GI3: 65.2 (10.7) GC: 64.9 (10.3) | GI1: 0.48 (0.51) GI2: 0.63 (0.63) GI3: 0.5 (0.51) GC: 0.44 (0.47) | GI1: 1.9 (0.6) GI2: 1.8 (0.5) GI3: 1.9 (0.6) GC: 1.8 (0.5) | GI1: 18.6 (9.1) GI2: 18.9 (8.8) GI3: 20.5 (10.8) GC: 18.8 (8.9) | GI1: levodopa, precursor dopamina, VO GI2: levodopa, precursor dopamina, VO GI3: levodopa, precursor dopamina, VO GC: placebo, VO | GI1: 150** GI2: 300** GI3: 600** | 40 s mantenimiento + 2 s reducción |
| Hattori et al, 2018 | Japón | GI: 118 (65) GC: 126 (72) | GI: 67.4 (8.96) GC: 65.4 (8.81) | GI: 1.97 (1.97) GC: 1.56 (1.24) | GI: 2.18 (0.63) GC: 2.15 (0.62) | GI: 27.2 (13.80) GC: 26.8 (11.59) | GI: rasagilina, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI: 1** | 2 s + 26 s |
| Hattori et al, 2020 | Japón | GI1: 131 (73) GI2: 128 (65) GC: 136 (79) | GI1: 67.18 (9.04) GI2: 68.36 (9.04) GC: 68.64 (7.66) | GI1: 8.23 (4.16) GI2: 8.55 (5.37) GC: 7.97 (5.10) | GI1: 2.34 (0.62) GI2: 2.41 (0.62) GC: 2.33 (0.59) | GI1: 21.18 (11.18) GI2: 23.13 (12.40) GC: 21.78 (10.35) | GI1: safinamida, IMAO-B, VO GI2: safinamida, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI1: 50** GI2: 100** | 24 s |
| Hauser et al, 2010 | Multicéntrico | GI1: 106 (44) GI2: 103 (44) GC: 50 (27) | GI1: 61.6 (9.4) GI2: 62.0 (8.3) GC: 63.2 (8.7) | GI1: 1.1 (1.3) GI2: 0.9 (1.2) GC: 0.8 (1.1) | GI1: I-I/: 31; II-III: 75 GI2: I-I/:27; II-III: 76 GC: I-I/: 14; II-III: 36 | GI1: 22.6 (10.1) GI2: 20.4 (9.0) GC: 22.4 (13.6) | GI1: pramipexol, ADNE, VO, LP GI2: pramipexol, ADNE, VO, LI GC: placebo, VO | GI1: 3.05 (1.37) GI2: 3.03 (1.39) GC: 3.25 (1.34) | 7 s + 11 s |
| Hauser et al, 2014 | Estados Unidos | GI: 159 (51) GC: 162 (51) | GI: 62.3 (9.3) GC: 62.8 (10.1) | GI: 2.2 (2.2) GC: 2.1 (1.9) | GI: estadios I a III GC: estadios I a III | GI: 22.2 (10.7) GC: 20.4 (10.0) | GI: rasagilina, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI: 1** | 18 s |

*: Mediana + RI; ^: Media + DE; EE: Error Estándar; **: dosis prevista al inicio del ensayo; GI: grupo intervención; GC: grupo control; ND: no disponible; s: semana; sxs: sesiones por semana; RC: ritmo cardíaco; FCR: frecuencia cardíaca reserva; FCMAPE: frecuencia cardíaca máxima apropiada para la edad; PCS: peso corporal (soporte); min: minutos; TO: terapia ocupacional; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO-B: inhibidor monoamino oxidasa-B; ADNE: agonista dopaminérgico no ergótico; VO: vía oral; VT: vía transdérmica; LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata

Tabla 2. Características de los estudios incluidos que incluyeron tratamiento farmacológico como intervención (continuación).

| Estudio (año) | País | Características de la población | | | | Características de la intervención | | | |
|-----------------------|------------------------|---|---|---|--|--|---|--|------------------|
| | | Muestra (nº mujeres) | Edad (a) (media ± DE) | Duración EP (a) (media ± DE) | H&Y basal (media ± DE) | UPDRS basal (media ± DE) | Intervención farmacológica | Dosis media/mantenimiento | Dosis |
| Hauser et al, 2016 | Multicéntrico | GI1: 41 (14) GI2: 41 (14) GC: 40 (18) | GI1: 68.1 (10.5) GI2: 70.2 (8.0) GC: 69.0 (11.7) | GI1: 4.9 (4.0) GI2: 4.8 (4.3) GC: 3.7 (3.7) | GI1: I: 4; II: 13; III: 20; IV: 4 GI2: I: 5; II: 14; III: 20; IV: 2 GC: I: 14; II: 14; III: 11; IV: 1 | GI1: 31.6 (10.7) GI2: 27.0 (8.4) GC: 27.5 (14.0) | GI1: rotigotina, ADNE, VT, dosis baja GI2: rotigotina, ADNE, VT, dosis alta GC: placebo, VT | GI1: 7.2 (1.1) GI2: 9.9 (3.8) GC: 11.6 (4.5) | 4-7 s + 12 s |
| Larsen et al, 1997 | Noruega, Dinamarca | GI: 73 (30) GC: 81 (37) | GI: 64.3 (9.3) GC: 64.3 (8.7) | GI: 2.1 (1.4) GC: 2.0 (1.2) | GI: 2.0 (0.7) GC: 1.9 (0.6) | GI: 24.9 (11.6) GC: 22.8 (10.2) | GI: selegilina, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI: 10** | 216 s (4.5 años) |
| Mizuno et al, 2007 | Japón | GI: 121 (68) GC: 120 (66) | GI: 64.9 (9.53) GC: 64.7 (9.31) | GI: 5.53 (3.74) GC: 5.52 (4.1) | GI: II: 41; III: 74; IV: 6 GC: II: 39; III: 75; IV: 6 | GI: 23.8 (11.04) GC: 24.9 (12.63) | GI: ropirinol, ADNE, VO GC: placebo, VO | GI: 7.12 (2.88) | 4 s + 12 s |
| Pinter et al, 1999 | Austria, Alemania | GI: 34 (14) GC: 44 (13) | GI: 59.3 (8.3) GC: 60.7 (8.7) | GI: 7.8 (4.3) GC: 8.5 (5.2) | GI: II: 7; III: 22; IV: 5 GC: II: 13; III: 20; IV: 11 | GI: 33.5 (9.1) GC: 30.5 (12.2) | GI: pramipexol, ADNE, VO GC: placebo, VO | GI: 3.59 (1.79) GC: 4.08 (1.52) | 7 s + 4 s |
| Pogarell et al, 2002 | Alemania, Países Bajos | GI: 44 (14) GC: 39 (9) | GI: 62.0 (10.1) GC: 65.4 (7.1) | GI: 6.5 (4.0) GC: 6.0 (3.5) | GI: I: 6; I/: 4; II: 22; II/: 10; III: 2 GC: I: 4; I/: 5; II: 20; II/: 7; III: 3 | GI: 34.2 (15.3) GC: 32.1 (11) | GI: pramipexol, ADNE, VO GC: placebo, VO | GI: 4.1 (0.9) GC: 4 (0.8) | 7 s + 4 s |
| Shoulson et al, 2002 | EE.UU., Canadá | GI1:134 (44) GI2:132 (58) GC:138 (45) | GI1: 61.6 (10.3) GI2: 60.4 (11.4) GC: 60.5 (10.8) | GI1: 0.92 (1.24) GI2: 1.15 (1.32) GC: 0.94 (1.10) | GI1: 1.9 (0.5) GI2: 1.9 (0.5) GC: 1.9 (0.5) | GI1: 17.9 (8.9) GI2: 18.0 (7.5) GC: 17.6 (8.8) | GI1: rasagilina, IMAO-B, VO GI2: rasagilina, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI1: 1** GI2: 2** | 1 s + 25 s |
| Stocchi et al, 2011 | Multicéntrico | GI1: 90 (31) GI2: 89 (35) GC: 90 (34) | GI1: 56.5 (11.3) GI2: 58.5 (11.7) GC: 57.3 (10.8) | GI1: 2.64 (1.42) GI2: 2.30 (1.32) GC: 2.41 (1.20) | GI1: I: 14; I/: 16; II: 45; II/: 10; III: 5 GI2: I: 18; I/: 11; II: 43; II/: 14; III: 3 GC: I: 10; I/: 17; II: 48; II/: 10; III: 5 | GI1: 22.0 (10.15) GI2: 19.3 (9.80) GC: 20.7 (9.63) | GI1: safinamida, IMAO-B, VO GI2: safinamida, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI1: 100** GI2: 200** | 2 s + 22 s |
| Tanner et al, 2007 | EE.UU., Puerto Rico | GI: 109 (41) GC: 35 (10) | GI: 64.8 (10.6) GC: 65.4 (10.3) | GI: 6.05 (5.07) GC: 5.82 (4.39) | GI: 2.5 (0.54) GC: 2.4 (0.47) | GI: 31.6 (14.3) GC: 31.9 (11.5) | GI: pramipexol, ADNE, VO GC: placebo, VO | GI: | 6 s + 4 s |
| Warren et al, 2017 | EE.UU, Israel | GI1: 50 (16) GI2: 49 (14) GC: 50 (19) | GI1: 63.5 (8.8) GI2: 62.9 (8.1) GC: 64.5 (7.7) | GI1: 0.53 (0.74) GI2: 0.61 (0.75) GC: 0.43 (0.64) | GI1: 1.9 (0.5) GI2: 1.9 (0.4) GC: 1.8 (0.5) | GI1: 22.2 (6.5) GI2: 20.7 (6.0) GC: 21.1 (7.0) | GI1: pramipexol + rasagilina, ADNE + IMAO-B, VO GI2: pramipexol + rasagilina, ADNE + IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI1: 0.3/0.75 (ND) GI2: 0.6/0.75 (ND) | 12 s |
| Weintraub et al, 2016 | EE.UU. | GI: 82 (19) GC: 80 (15) | GI: 67.4 (7.19) GC: 67.9 (8.22) | GI: ND GC: ND | GI: 2.0 GC: 2.0 | GI: 20.8 (8.38) GC: 20.3 (9.18) | GI: rasagilina, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI: 1** | 24 s |
| Wong et al, 2003 | Hong Kong, Taiwan | GI: 73 (25) GC: 77 (21) | GI: 58.84 (1.28) GC: 60.94 (1.11) | GI: 4.49 (0.40) GC: 4.33 (0.36) | GI: 2.23 (0.07) GC: 2.23 (0.06) | GI: 26.69 (1.33) (EE) GC: 26.58 (1.47) (EE) | GI: pramipexol, ADNE, VO GC: placebo, VO | GI: ND GC: ND | 7 s + 8 s |
| Zhang et al, 2013 | China | GI: 175 (59) GC: 170 (65) | GI: 64.1 (9.0) GC: 63.6 (10.5) | GI: 7.67 (4.99) GC: 7.98 (4.02) | GI: estadios II a IV GC: estadios II a IV | GI: 28.8 (13.35) GC: 29.3 (12.39) | GI: ropirinol, ADNE, VO GC: placebo, VO | GI: 11.4 (ND) | 2 s + 24 s |
| Zhang et al, 2013 | China | GI: 119 (55) GC: 125 (58) | GI: 61.64 (8.53) GC: 61.56 (9.50) | GI: 5.57 (2.13) GC: 5.40 (2.24) | GI: ND GC: ND | GI: 20.30 (6.13) GC: 20.67 (6.83) | GI: rasagilina, IMAO-B, VO GC: placebo, VO | GI: 1** | 12 s |
| Zhang et al, 2016 | China | GI: 124 (50) GC: 123 (47) | GI: 59.1 (10.3) GC: 59.7 (10.1) | GI: 0.94 (1.17) GC: 1.08 (1.27) | GI: I: 37; II: 70; III: 17 GC: I: 44; II: 72; III: 7 | GI: 22.8 (10.2) GC: 23.3 (9.4) | GI: rotigotina, ADNE, VT GC: placebo, VT | GI: 3.2 (ND) | 4 s + 24 s |

*: Mediana + RI; ^: Media + DE; EE: Error Estándar; **: dosis prevista al inicio del ensayo; GI: grupo intervención; GC: grupo control; ND: no disponible; s: semana; sxs: sesiones por semana; RC: ritmo cardíaco; FCR: frecuencia cardíaca reserva; FCMAPE: frecuencia cardíaca máxima apropiada para la edad; PCS: peso corporal (soporte); min: minutos; TO: terapia ocupacional; EP: enfermedad de Parkinson; IMAO-B: inhibidor monoamino oxidasa-B; ADNE: agonista dopaminérgico no ergótico; VO: vía oral; VT: vía transdérmica; LP: liberación prolongada; LI: liberación inmediata

- **Riesgo de sesgo**

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, para los dominios aleatorización, cegamiento y pérdidas durante la investigación, según la escala JADAD mostró que:

Para los estudios con ejercicio físico como intervención: i) aleatorización: el 5.3 % indicaban alto riesgo de sesgo, el 26.8 % mostraron algunas preocupaciones y el 67.9 % se consideraron sin riesgo; ii) cegamiento: el 16 % presentaron alto riesgo de sesgo, el 60.7 % mostraron algunas preocupaciones y el 23.3 % restante no reflejaban riesgo de sesgo; iii) pérdidas durante la investigación: el 87.5 % no tenían riesgo de sesgo en este aspecto. (Tabla 3).

Estudios con tratamiento farmacológico como intervención: i) aleatorización: el 53.8 % mostraron algunas preocupaciones, junto con el 46.2 %, que no indicaban riesgo de sesgo; ii) cegamiento: un 4 % apuntaron hacia un alto riesgo de sesgo, un 61.5 % mostraron algunas preocupaciones y el 34.6 % restante fueron considerados sin riesgo; iii) pérdidas en la investigación: la totalidad de los estudios no tenían riesgo de sesgo. (Tabla 4).

Tabla 3. Puntuaciones obtenidas en la escala JADAD para ejercicio físico.

| Autor | A | C | P |
|----------------------------------|---|---|---|
| Abraham et al, 2018 | 2 | 2 | 1 |
| Acarer et al, 2015 | 1 | 1 | 1 |
| Almeida & Bhatt, 2012 | 1 | 1 | 1 |
| Amano et al, 2013 | 1 | 1 | 1 |
| Ayán & Cancela, 2012 | 0 | 1 | 1 |
| Beck et al, 2017 | 2 | 1 | 1 |
| Burini et al, 2006 | 2 | 2 | 1 |
| Canning et al, 2012 | 2 | 1 | 1 |
| Carda et al, 2012 | 2 | 2 | 1 |
| Carrol et al, 2017 | 2 | 1 | 1 |
| Cheng et al, 2017 | 2 | 1 | 1 |
| Cheon et al, 2013 | 0 | 0 | 1 |
| Choi et al, 2013 | 1 | 1 | 1 |
| Collet et al, 2017 | 2 | 1 | 1 |
| Corcos et al, 2013 (a los 6m) | 2 | 2 | 1 |
| Cugusi et al, 2015 | 1 | 0 | 0 |
| Dipasquale et al, 2016 | 2 | 2 | 1 |
| Duncan and Earhart, 2012 | 2 | 1 | 1 |
| Ebersbach et al, 2010 | 1 | 1 | 1 |
| Fisher et al, 2008 | 2 | 2 | 1 |
| Furnari et al, 2017 | 2 | 1 | 1 |
| Galli et al, 2016 | 2 | 1 | 1 |
| Ganesan et al, 2014 | 1 | 0 | 1 |
| Gao et al, 2014 | 2 | 1 | 1 |
| Gobbi et al, 2009 | 0 | 0 | 0 |
| Hackney et al, 2007 | 1 | 1 | 0 |
| Hackney and Earhart, 2008 | 1 | 1 | 1 |
| Hackney and Earhart, 2009 | 1 | 2 | 1 |

| | | | |
|------------------------------------|---|---|---|
| Kurt et al, 2018 | 2 | 0 | 1 |
| Lee et al, 2018 | 2 | 1 | 1 |
| Li et al, 2012 | 2 | 1 | 0 |
| Meng et al, 2015 | 2 | 0 | 1 |
| Miyai et al, 2002 | 1 | 0 | 0 |
| Modugno et al, 2010 (al año-T1) | 2 | 2 | 0 |
| Mollinedo-Cardalda et al, 2018 | 2 | 1 | 1 |
| Monticone et al, 2015 | 2 | 1 | 1 |
| Morris et al, 2015 | 2 | 1 | 1 |
| Nadeau et al, 2013 | 2 | 2 | 1 |
| Paccheitti et al, 1999 | 1 | 1 | 0 |
| Perez de la Cruz, 2017 | 2 | 1 | 1 |
| Picelli et al 2012 | 2 | 1 | 1 |
| Picelli et al, 2013 | 2 | 1 | 1 |
| Poliakoff et al, 2013 T2 | 2 | 1 | 1 |
| Romenets et al, 2015 | 2 | 0 | 1 |
| Sage & Almeida, 2009 | 1 | 2 | 1 |
| Sale et al, 2013 | 2 | 1 | 1 |
| Schenkman et al, 2012 | 2 | 1 | 1 |
| Schenkman et al, 2017 | 2 | 0 | 1 |
| Schlenstedt et al, 2015 | 2 | 1 | 1 |
| Shulman et al, 2013 | 2 | 1 | 1 |
| Silva-Batista et al, 2016 | 1 | 2 | 1 |
| Solla et al, 2019 | 2 | 1 | 1 |
| Van Der Kolk et al, 2019 | 2 | 2 | 1 |
| Volpe et al, 2013 | 2 | 2 | 1 |
| Xiao & Zhuang, 2016 | 1 | 1 | 1 |
| Zhang et al, 2015 | 2 | 1 | 1 |

A: aleatorización; C: cegamiento; P: pérdidas durante la investigación.

Tabla 4. Puntuaciones obtenidas en la escala JADAD para tratamiento farmacológico.

| Autor | A | C | P |
|-----------------------|---|---|---|
| Adler et al, 1997 | 1 | 1 | 1 |
| Allain et al, 1991 | 1 | 1 | 1 |
| Allain et al, 1993 | 1 | 1 | 1 |
| Antonini et al, 2015 | 2 | 2 | 1 |
| Barone et al, 2010 | 2 | 2 | 1 |
| Bhidasiri et al, 2017 | 1 | 0 | 1 |
| Chung et al, 2016 | 2 | 2 | 1 |
| Fahn et al, 2004 | 1 | 1 | 1 |
| Hattori et al, 2018 | 1 | 1 | 1 |
| Hattori et al, 2020 | 1 | 1 | 1 |
| Hauser et al, 2010 | 2 | 1 | 1 |
| Hauser et al, 2014 | 2 | 1 | 1 |
| Hauser et al, 2016 | 2 | 1 | 1 |
| Larsen et al, 1997 | 1 | 1 | 1 |
| Mizuno et al, 2007 | 1 | 1 | 1 |
| Pinter et al, 1999 | 1 | 1 | 1 |
| Pogarell et al, 2002 | 2 | 2 | 1 |
| Shoulson et al, 2002 | 1 | 1 | 1 |
| Stocchi et al, 2011 | 2 | 2 | 1 |
| Tanner et al, 2007 | 2 | 2 | 1 |
| Warren et al, 2017 | 2 | 1 | 1 |
| Weintraub et al, 2016 | 1 | 1 | 1 |
| Wong et al, 2003 | 1 | 1 | 1 |
| Zhang et al, 2013 | 1 | 2 | 1 |
| Zhang et al, 2013 | 2 | 2 | 1 |
| Zhang et al, 2016 | 2 | 2 | 1 |

A: aleatorización; C: cegamiento; P: pérdidas durante la investigación.

- **Ejercicio, tratamiento farmacológico y síntomas motores**

Los efectos indirectos del network meta-análisis mostraron una reducción de los síntomas motores medidos con la escala UPDRS para: intervenciones SM con resistencia aeróbica (-1.08; IC95%: -1.61, -0.56), resistencia aeróbica (-0.81; IC95%: -1.18, -0.45), levodopa (-0.73; IC95%: -1.29, -0.17), baile (-0.64; IC95%: -1.17, -0.11), fuerza (-0.62; IC95%: -0.91, -0.33), pramipexol (-0.57; IC95%: -0.91, -0.23), rotigotina (-0.54; IC95%: -0.94, -0.13), ejercicios alternativos (-0.53; IC95%: -0.87, -0.19), y las intervenciones SM sin resistencia aeróbica (-0.51; IC95%: -0.82, -0.21), frente a las comparaciones con grupos control. (Figura 2 y tabla 5).

También peso corporal (soporte) frente a intervenciones SM con resistencia aeróbica (-0.69; IC95%: -1.36, -0.03) y las intervenciones SM con resistencia aeróbica frente a rasagilina (-0.78; IC95%: -1.43, -0.13). (Figura 2 y tabla 5).

- **Probabilidades mejor tratamiento**

La probabilidad de ser uno de los dos mejores tratamientos fue para intervenciones SM incluyendo resistencia aeróbica (92.9 %), y los programas de fuerza (80.3 %). (Tabla 6).

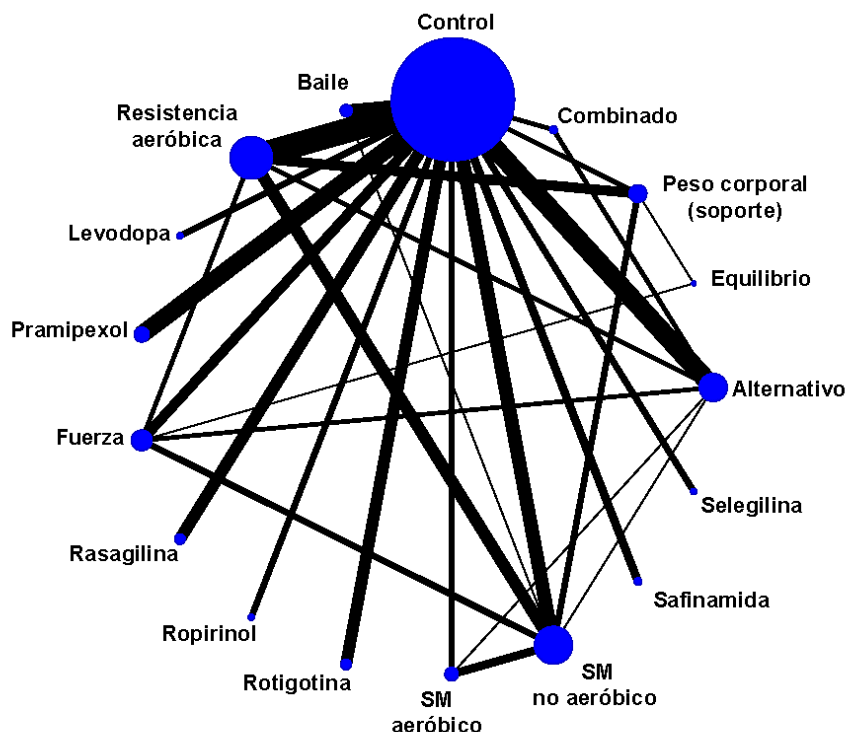


Figura 2. Network de comparaciones entre las intervenciones de ejercicio físico y farmacológicas sobre los síntomas motores de la EP medidos por la escala UPDRS.

Tabla 5. Diferencias de medias agrupadas de las intervenciones de actividad física y farmacológicas sobre los síntomas motores de la EP.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------|--|--|--|
| Control | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -0.53 (-0.87, -0.19) | Alternativo | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -0.73 (-1.67, 0.22) | -0.20 (-1.18, 0.79) | Equilibrio | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -0.39 (-0.85, 0.07) | 0.14 (-0.40, 0.69) | 0.34 (-0.58, 1.26) | Peso corporal (soporte) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| -0.34 (-0.95, 0.27) | 0.19 (-0.43, 0.82) | 0.39 (-0.72, 1.51) | 0.05 (-0.70, 0.81) | Combinado | | | | | | | | | | | | | | | |
| -0.64 (-1.17, -0.11) | -0.11 (-0.73, 0.52) | 0.09 (-0.99, 1.17) | -0.25 (-0.94, 0.45) | -0.30 (-1.11, 0.50) | Baile | | | | | | | | | | | | | | |
| -0.62 (-0.91, -0.33) | -0.09 (-0.49, 0.31) | 0.11 (-0.84, 1.05) | -0.23 (-0.67, 0.20) | -0.29 (-0.95, 0.38) | 0.01 (-0.58, 0.61) | Fuerza | | | | | | | | | | | | | |
| -0.81 (-1.18, -0.45) | -0.28 (-0.73, 0.17) | -0.08 (-1.02, 0.85) | -0.42 (-0.96, 0.11) | -0.48 (-1.17, 0.22) | -0.17 (-0.81, 0.46) | -0.19 (-0.60, 0.22) | Resistencia aeróbica | | | | | | | | | | | | |
| -1.08 (-1.61, -0.56) | -0.55 (-1.15, 0.04) | -0.35 (-1.41, 0.71) | -0.69 (-1.36, -0.03) | -0.75 (-1.54, 0.05) | -0.45 (-1.18, 0.29) | -0.46 (-1.02, 0.10) | -0.27 (-0.88, 0.34) | SM + aeróbico | | | | | | | | | | | |
| -0.51 (-0.82, -0.21) | 0.02 (-0.40, 0.43) | 0.22 (-0.74, 1.17) | -0.12 (-0.59, 0.35) | -0.18 (-0.85, 0.49) | 0.12 (-0.47, 0.72) | 0.11 (-0.22, 0.44) | 0.30 (-0.11, 0.70) | 0.57 (0.06, 1.08) | SM no aeróbico | | | | | | | | | | |
| -0.73 (-1.29, -0.17) | -0.20 (-0.85, 0.46) | 0.00 (-1.10, 1.10) | -0.34 (-1.07, 0.39) | -0.39 (-1.22, 0.44) | -0.09 (-0.86, 0.68) | -0.10 (-0.74, 0.53) | -0.08 (-0.75, 0.58) | -0.36 (-1.21, 0.41) | 0.21 (-0.42, 0.85) | Levodopa | | | | | | | | | |
| -0.57 (-0.91, -0.23) | -0.04 (-0.52, 0.44) | 0.16 (-0.84, 1.16) | -0.18 (-0.75, 0.39) | -0.23 (-0.93, 0.47) | 0.07 (-0.56, 0.70) | 0.05 (-0.39, 0.50) | -0.24 (-0.74, 0.25) | -0.51 (-1.14, 0.11) | 0.06 (-0.40, 0.51) | 0.16 (-0.50, 0.82) | Pramipexol | | | | | | | | |
| -0.30 (-0.69, 0.08) | 0.23 (-0.29, 0.74) | 0.43 (-0.59, 1.45) | 0.09 (-0.51, 0.69) | 0.03 (-0.69, 0.76) | 0.34 (-0.32, 0.99) | 0.32 (-0.16, 0.80) | 0.51 (-0.02, 1.04) | -0.78 (-1.43, -0.13) | -0.21 (-0.70, 0.28) | 0.43 (-0.25, 1.11) | 0.27 (-0.25, 0.78) | Rasagilina | | | | | | | |
| -0.43 (-0.98, 0.11) | 0.10 (-0.54, 0.74) | 0.30 (-0.79, 1.39) | -0.04 (-0.76, 0.67) | -0.10 (-0.91, 0.72) | 0.20 (-0.55, 0.96) | 0.19 (-0.43, 0.81) | 0.38 (-0.28, 1.03) | -0.65 (-1.41, 0.11) | -0.08 (-0.70, 0.54) | 0.29 (-0.49, 1.08) | 0.14 (-0.51, 0.78) | -0.13 (-0.80, 0.54) | Ropirinol | | | | | | |
| -0.54 (-0.94, -0.13) | -0.01 (-0.54, 0.52) | 0.19 (-0.84, 1.22) | -0.15 (-0.76, 0.46) | -0.20 (-0.94, 0.53) | 0.10 (-0.57, 0.76) | 0.08 (-0.41, 0.58) | 0.27 (-0.27, 0.82) | -0.54 (-1.21, 0.12) | 0.03 (-0.48, 0.53) | 0.19 (-0.50, 0.88) | 0.03 (-0.50, 0.56) | -0.24 (-0.79, 0.32) | -0.11 (-0.78, 0.57) | Rotigotina | | | | | |
| -0.34 (-0.81, 0.14) | 0.19 (-0.39, 0.78) | 0.39 (-0.67, 1.45) | 0.05 (-0.61, 0.72) | 0.00 (-0.78, 0.78) | 0.30 (-0.41, 1.01) | 0.29 (-0.27, 0.85) | 0.48 (-0.13, 1.08) | 0.75 (0.04, 1.46) | 0.18 (-0.39, 0.74) | 0.39 (-0.35, 1.13) | 0.23 (-0.35, 0.82) | -0.03 (-0.65, 0.58) | 0.10 (-0.63, 0.82) | 0.20 (-0.42, 0.83) | Safinamida | | | | |
| -0.4 (-1.00, 0.20) | 0.13 (-0.56, 0.82) | 0.33 (-0.79, 1.44) | -0.01 (-0.77, 0.74) | -0.07 (-0.92, 0.79) | 0.23 (-0.56, 1.03) | 0.22 (-0.45, 0.88) | 0.41 (-0.29, 1.11) | 0.68 (-0.12, 1.48) | 0.11 (-0.56, 0.78) | 0.32 (-0.50, 1.14) | 0.16 (-0.52, 0.85) | -0.10 (-0.81, 0.61) | 0.03 (-0.78, 0.84) | 0.14 (-0.59, 0.86) | -0.07 (-0.83, 0.70) | Selegilina | | | |

Tabla 6. Clasificación de la eficacia de las intervenciones de ejercicio físico y farmacológica.

| Intervención | Media | Estadísticos de rango | | Probabilidades | |
|-------------------------|-------|-----------------------|--------|----------------|-------|
| | | Mínimo | Máximo | Mejor | SUCRA |
| Control | 13.35 | 1 | 17 | 0.0 | 3.6 |
| Alternativo | 6.76 | 2 | 12 | 0.2 | 50.7 |
| Equilibrio | 9.41 | 2 | 15 | 20 | 64.9 |
| Peso corporal (soporte) | 7.82 | 1 | 14 | 0.1 | 35.8 |
| Combinado | 8.41 | 2 | 13 | 0.9 | 33.1 |
| Baile | 7.35 | 3 | 11 | 4.6 | 61.3 |
| Resistencia aeróbica | 8 | 1 | 15 | 0.3 | 62.5 |
| Levodopa | 8.53 | 2 | 14 | 9.2 | 69.2 |
| Pramipexol | 6.94 | 2 | 14 | 0.7 | 55.7 |
| Fuerza | 10.29 | 1 | 17 | 6.8 | 80.3 |
| Rasagilina | 8.41 | 1 | 16 | 0 | 27.3 |
| Ropirinol | 7.24 | 4 | 11 | 1.2 | 41.3 |
| Rotigotina | 6.23 | 4 | 10 | 1.1 | 52.5 |
| SM + aeróbico | 12.05 | 1 | 16 | 53.2 | 92.9 |
| SM no aeróbico | 7 | 1 | 15 | 0 | 48.3 |
| Safinamida | 8.29 | 2 | 15 | 0.3 | 31.9 |
| Selegilina | 7.3 | 3 | 10 | 1.3 | 38.8 |

SM: sensorimotor

DISCUSIÓN

Este network meta-análisis tiene como objetivo sintetizar la evidencia científica a cerca de la eficacia comparativa entre los programas de ejercicio físico y los tratamientos farmacológicos en los síntomas motores de la EP, evaluados a través de la parte motora de la escala UPDRS. Tras la realización de este meta-análisis, los resultados obtenidos muestran que las intervenciones más eficaces en la mejora de los síntomas motores fueron, en orden decreciente de eficacia: intervenciones SM con resistencia aeróbica, resistencia aeróbica, levodopa, baile, fuerza, pramipexol, rotigotina, ejercicios alternativos y las intervenciones SM sin resistencia aeróbica.

Estos datos muestran que a través de los programas de ejercicio físico se obtienen mejores resultados en el control de los síntomas motores de la EP, en comparación con las de tipo farmacológico. Entre estas intervenciones de ejercicio físico, las que han sido capaces de demostrar mayor eficacia son las intervenciones SM con resistencia aeróbica, las cuales se han desarrollado mediante programas de ejercicios variados que

incluían entrenamiento motor y cognitivo,⁵⁹ que explicados concretamente fueron: i) programa de actividades rítmicas, gimnasia calisténica, ejercicios de estiramiento y actividades recreativas);¹⁹ ii) programa de ejercicios orientados a tareas (subir/bajar escaleras), transferencias (posición sentada a la posición de pie) y entrenamiento del equilibrio/marcha (girar, paradas repentinas, caminar cambiando la velocidad y dirección, entrenamiento en cinta);⁵⁹ iii) programa que incluía movimientos rítmicos con bailes folclóricos, ejercicios de pasos y con bandas elásticas;³⁷ iv) programa con actividades como vestido, baño, transferencias cama-sillón, interacción social, resolución de problemas, etc., evaluados a través de escalas como la *Functional Independence Measure* (FIM), que integra la valoración de las capacidades motoras y cognitivas.⁴²

Por otra parte, los tratamientos farmacológicos más eficaces han sido levodopa, pramipexol y rotigotina. El tratamiento con el precursor dopaminérgico levodopa se mantiene a la cabeza con respecto a los fármacos más utilizados y que mejor funcionan para controlar los síntomas motores en estadios tempranos de la enfermedad, seguido de agonistas dopaminérgicos que tratan de modificar y mejorar el tratamiento farmacológico de la EP. Entre estos, se encuentran el pramipexol, que permite una reducción significativa del temblor,⁹³ las complicaciones motoras y los periodos OFF,^{92,99} y la rotigotina, que permite obtener mejores puntuaciones para las actividades básicas de la vida diaria^{89,102}.

Considerando ambos tipos de intervenciones y la forma en la que están diseñadas, con el objetivo común de mejorar los síntomas motores de la EP, es importante resaltar algunas distinciones que se han considerado para cada campo de estudio, ya que es posible que marquen la diferencia entre tener mayor o menor eficacia en ese objetivo común. Tras llevar a cabo esta investigación, el entrenamiento aeróbico ha resultado ser el más eficaz, y aunque no se conocen las implicaciones concretas de este tipo de ejercicio en las regiones cerebrales afectadas, parece ser que permite frenar la afección motora en personas con EP al promover la neuroplasticidad funcional y estructural en los circuitos neuronales.^{76,103} En cambio, con respecto a las terapias farmacológicas, no se han encontrado resultados que indiquen una disminución del progreso de la enfermedad o cualquier evidencia de efectos neuroprotectores en la EP.¹⁰⁴ Además, es bien sabido que el tratamiento antiparkinsoniano no está exento de efectos adversos, siendo somnolencia, náuseas, discinesias, alucinaciones, fatiga, insomnio, dolor de cabeza, hipotensión postural, nasofaringitis, reacciones locales ligadas a parches transdérmicos, entre otros,^{81,82,86,87,92,93,96,104} los descritos como más frecuentes tras su

uso. Es así que, en todos los ensayos clínicos incluidos en los que la intervención fue farmacológica, los sujetos habían desarrollado más de un síntoma de los citados anteriormente y en la mayoría conducían a la pérdida del paciente en la investigación.^{78,88,91,95,101} Incluso, se necesitaron hospitalizaciones por la severidad de los cuadros clínicos.^{87,91,94}

Con lo que respecta a los programas de ejercicio físico, de la totalidad de los estudios incluidos en esta revisión, únicamente siete de ellos han notificado algún efecto adverso relacionado con la intervención. No obstante, en algunas ocasiones no se encontraban directamente relacionados con el ejercicio.⁷⁶ Los eventos adversos fueron: molestias por arnés,³⁴ frecuencia cardíaca alterada al ejercicio e hipotensión postural,³⁹ dolor de muñeca durante una contracción voluntaria máxima,⁴⁰ caídas,^{67,70,71} dolor y trastornos musculoesqueléticos.⁷¹

Resulta necesario decir que, los pacientes cuya intervención fue el ejercicio físico, debían encontrarse en un régimen de tratamiento dopaminérgico estable para que pudieran formar parte de las investigaciones, de modo que es probable que la unión de ambos tipos de intervenciones permita obtener resultados más eficaces que cuando únicamente se lleva a la práctica la administración de fármacos.

Como consecuencia a la realización de este meta-análisis, han surgido varias reflexiones que pueden servir como futuras líneas de abordaje e investigación:

- Es necesario integrar el entrenamiento físico como terapia conjunta en el tratamiento de los pacientes con EP, ya que es cada vez mayor la evidencia de la que disponemos en cuanto a sus numerosos beneficios y pocos efectos adversos.
- Se debe resaltar que la prescripción de ejercicio físico individualizado sea por profesionales sanitarios que dispongan de formación específica en este ámbito, siendo desde Atención Primaria en colaboración con las asociaciones provinciales de Parkinson, los lugares idóneos para llevar a cabo esta actividad.
- Destacar el papel que desempeñan los profesionales de enfermería en la prescripción de ejercicio físico, dado que en la actualidad escasea la implicación en este ámbito y es mucho trabajo el que se podría desarrollar por su parte. De hecho, sería ideal que se formaran equipos multidisciplinares donde el profesional de enfermería pudiera aplicar sus conocimientos en cuidados sobre esta patología e integrarlos junto con las actividades de ejercicio físico.

- **Limitaciones del estudio**

En lo que concierne a la metodología empleada en esta revisión, los artículos fueron seleccionados únicamente por idioma inglés y español. Tampoco han sido considerados en este meta-análisis todos los fármacos empleados en el tratamiento de la EP.

Por último, la clasificación utilizada para describir las variantes de ejercicio físico ha sido establecida mediante criterios de los autores de esta revisión sistemática, no teniendo en cuenta la clasificación de los autores de las investigaciones incluidas.

- **Conclusión**

Esta revisión sistemática y network meta-análisis muestra que los programas de ejercicio físico, al ser comparados con tratamientos farmacológicos, son más eficaces en el control de los síntomas motores de los pacientes con EP. De hecho, se han obtenido mejores puntuaciones tras la valoración con la escala UPDRS en los estudios cuya intervención fue el ejercicio físico. Concretamente, las intervenciones SM con resistencia aeróbica han mostrado un mayor beneficio. Para finalizar, subrayar la importancia de que la prescripción de ejercicio físico sea por profesionales formados, donde el profesional de enfermería debería encontrarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petramfar P, Hajari F, Yousefi G, Azadi S, Hamed A. Efficacy of oral administration of licorice as an adjunct therapy on improving the symptoms of patients with Parkinson's disease, A randomized double blinded clinical trial. *J Ethnopharmacol.* 2020; 247:112226.
2. Arroyo M, Finkel L. Dependencia e impacto social de la enfermedad de Parkinson. *Revista Española de Discapacidad.* 2013; 2: 25-49.
3. Federación Española de Parkinson [Internet]. 2022 Abr 11 [consultado 2022 Abr 15]. Disponible en: <https://www.esparkinson.es/la-fep-reclama-conocer-datos-perilpersonas-afectadas/>
4. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obeso JA. Actualización en la Enfermedad de Parkinson. *Med. Clin. Condes.* 2016; 27(3): 363-379.
5. Arbelo González JM. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. *Sociedad Española de Neurología;* 2019. ISBN: 978-84-17372-49-1.
6. Utsumi H, Okuma Y, Kano O, Suzuki Y, Iijima M, Tomimitsu H, Hashida H, Kubo S, Suzuki M, Nanri K, Matsumura M, Murakami H, Hattori N; Tokyo Parkinson's Disease Study Group. Evaluation of the efficacy of pramipexole for treating levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Intern Med.* 2013; 52(3): 325-32.

7. Lipp MM, Batycky R, Moore J, Leinonen M, Freed MI. Preclinical and clinical assessment of inhaled levodopa for OFF episodes in Parkinson's disease. *Sci Transl Med.* 2016; 8(360):360ra136.
8. LeWitt PA, Guttman M, Tetrud JW, Tuite PJ, Mori A, Chaikin P, Sussman NM; 6002-US-005 Study Group. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol.* 2008; 63(3): 295-302.
9. Venuto CS, Yang L, Javidnia M, Oakes D, James Surmeier D, Simuni T. Isradipine plasma pharmacokinetics and exposure-response in early Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021; 8(3): 603-612.
10. Warren C, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology.* 2001; 56 (11 suppl. 5): S1-S88.
11. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, Ransmayr G. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63(4): 421-28.
12. Warren C, Kieburz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, Nissinen H, Leinonen M, Stocchi F; Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD). Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28(8): 1064-71.
13. Frackiewicz EJ, Jhee SS, Shiovitz TM, Webster J, Topham C, Dockens RC, Whigan D, Salazar DE, Cutler NR. Brasofensine treatment for Parkinson's disease in combination with levodopa/carbidopa. *Ann Pharmacother.* 2002; 36(2): 225-30.
14. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, Kjaer MO, Kristensen TN, Mikkelsen B, Pakkenberg H, Presthus J, Stien R, Worm-Petersen J, Buch D. Sustained-release Madopar HBS® compared with standard Madopar® in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand.* 1996; 93(1): 14-20.
15. Cho SY, Shim SR, Rhee HY, Park HJ, Jung WS, Moon SK, Park JM, Ko CN, Cho KH, Park SU. Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(8): 948-52.
16. Maroto I, Fernández E, Palazón E, Perona AS, García S. Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev. neurol.* 2012; 54 suppl. 5: s1-s8.
17. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, Maddalozzo G, Batya SS. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012; 366(6): 511-19.
18. Silva-Batista C, Corcos DM, Roschel H, Kanegusuku H, Gobbi LT, Piemonte ME, Mattos EC, DE Mello MT, Forjaz CL, Tricoli V, Ugrinowitsch C. Resistance Training with Instability for Patients with Parkinson's Disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2016; 48(9): 1678-87.

19. Gobbi LT, Oliveira-Ferreira MD, Caetano MJ, Lirani-Silva E, Barbieri FA, Stella F, Gobbi S. Exercise programs improve mobility and balance in people with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 supl. 3: 49-52.
20. Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, Smith BA, Reich SG, Weiner WJ, Macko RF. Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2013; 70(2): 183-90.
21. Schlenstedt C, Paschen S, Kruse A, Raethjen J, Weisser B, Deuschl G. Resistance versus Balance Training to Improve Postural Control in Parkinson's Disease: A Randomized Rater Blinded Controlled Study. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0140584.
22. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011.
23. Hutton B, Catala Lopez F, Mother D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2016; 147: 262-6.
24. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. 2021 Ene 27 [consultado 2022 Dic 20]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-antiparkinsonianos-en-espana/>
25. Halpern SH, Douglas MJ. Appendix: Jadad scale for reporting randomized controlled trials. *Evidence-Based Obstetric Anesthesia.* 2005; 237-238.
26. Abraham A, Hart A, Andrade I, Hackney ME. Dynamic Neuro-Cognitive Imagery Improves Mental Imagery Ability, Disease Severity, and Motor and Cognitive Functions in People with Parkinson's Disease. *Neural Plast.* 2018; 2018:6168507.
27. Acarer A, Karapolat H, Celebisoy N, Ozgen G, Colakoglu Z. Is customized vestibular rehabilitation effective in patients with Parkinson's? *NeuroRehabilitation.* 2015; 37(2): 255-62.
28. Almeida QJ, Bhatt H. A Manipulation of Visual Feedback during Gait Training in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis.* 2012; 2012: 508720.
29. Amano S, Nocera JR, Vallabhajosula S, Juncos JL, Gregor RJ, Waddell DE, Wolf SL, Hass CJ. The effect of Tai Chi exercise on gait initiation and gait performance in persons with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(11): 955-60.
30. Ayán C, Cancela J. Feasibility of 2 different water-based exercise training programs in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012; 93(10): 1709-14.

31. Beck EN, Intzandt BN, Almeida QJ. Can Dual Task Walking Improve in Parkinson's Disease After External Focus of Attention Exercise? A Single Blind Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018; 32(1): 18-33.
32. Burini D, Farabollini B, Iacucci S, Rimatori C, Riccardi G, Capecchi M, Provinciali L, Ceravolo MG. A randomised controlled cross-over trial of aerobic training versus Qigong in advanced Parkinson's disease. *Eura Medicophys*. 2006; 42(3): 231-8.
33. Canning CG, Allen NE, Dean CM, Goh L, Fung VS. Home-based treadmill training for individuals with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil*. 2012; 26(9): 817-26.
34. Carda S, Invernizzi M, Baricich A, Comi C, Croquelois A, Cisari C. Robotic gait training is not superior to conventional treadmill training in parkinson disease: a single-blind randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012; 26(9): 1027-34.
35. Carroll LM, Volpe D, Morris ME, Saunders J, Clifford AM. Aquatic Exercise Therapy for People With Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98(4): 631-638.
36. Cheng FY, Yang YR, Wu YR, Cheng SJ, Wang RY. Effects of curved-walking training on curved-walking performance and freezing of gait in individuals with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 43: 20-26.
37. Cheon SM, Chae BK, Sung HR, Lee GC, Kim JW. The Efficacy of Exercise Programs for Parkinson's Disease: Tai Chi versus Combined Exercise. *J Clin Neurol*. 2013; 9(4): 237-43.
38. Choi HJ, Garber CE, Jun TW, Jin YS, Chung SJ, Kang HJ. Therapeutic effects of tai chi in patients with Parkinson's disease. *ISRN Neurol*. 2013; 2013: 548240.
39. Collett J, Franssen M, Meaney A, Wade D, Izadi H, Tims M, Winward C, Bogdanovic M, Farmer A, Dawes H. Phase II randomised controlled trial of a 6-month self-managed community exercise programme for people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(3): 204-211.
40. Corcos DM, Robichaud JA, David FJ, Leurgans SE, Vaillancourt DE, Poon C, Rafferty MR, Kohrt WM, Comella CL. A two-year randomized controlled trial of progressive resistance exercise for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013; 28(9): 1230-40.
41. Cugusi L, Solla P, Serpe R, Carzedda T, Piras L, Oggianu M, Gabba S, Di Blasio A, Bergamin M, Cannas A, Marrosu F, Mercurio G. Effects of a Nordic Walking program on motor and non-motor symptoms, functional performance and body composition in patients with Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2015; 37(2): 245-54.

42. Dipasquale S, Meroni R, Sasanelli F, Messineo I, Piscitelli D, Perin C, Cornaggia CM, Cerri CG. Physical Therapy Versus a General Exercise Programme in Patients with Hoehn Yahr Stage II Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(1): 203-210.
43. Duncan RP, Earhart GM. Randomized controlled trial of community-based dancing to modify disease progression in Parkinson disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012; 26(2): 132-43.
44. Ebersbach G, Ebersbach A, Edler D, Kaufhold O, Kusch M, Kupsch A, Wissel J. Comparing exercise in Parkinson's disease--the Berlin LSVT@BIG study. *Mov Disord.* 2010; 25(12): 1902-8.
45. Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH, Yip J, Cen S, Gordon J, Jakowec M, Petzinger G. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89(7): 1221-9.
46. Furnari A, Calabrò RS, De Cola MC, Bartolo M, Castelli A, Mapelli A, Buttacchio G, Farini E, Bramanti P, Casale R. Robotic-assisted gait training in Parkinson's disease: a three-month follow-up randomized clinical trial. *Int J Neurosci.* 2017; 127(11): 996-1004.
47. Galli M, Cimolin V, De Pandis MF, Le Pera D, Sova I, Albertini G, Stocchi F, Franceschini M. Robot-assisted gait training versus treadmill training in patients with Parkinson's disease: a kinematic evaluation with gait profile score. *Funct Neurol.* 2016; 31(3): 163-70.
48. Ganesan M, Sathyaprabha TN, Gupta A, Pal PK. Effect of partial weight-supported treadmill gait training on balance in patients with Parkinson disease. *PM R.* 2014; 6(1):22-33.
49. Gao Q, Leung A, Yang Y, Wei Q, Guan M, Jia C, He C. Effects of Tai Chi on balance and fall prevention in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2014; 28(8): 748-753.
50. Hackney ME, Kantorovich S, Levin R, Earhart GM. Effects of tango on functional mobility in Parkinson's disease: a preliminary study. *J Neurol Phys Ther.* 2007; 31(4): 173-9.
51. Hackney ME, Earhart GM. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease. *Gait Posture.* 2008; 28(3): 456-60.
52. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on movement control in Parkinson's disease: a comparison of Argentine tango and American ballroom. *J Rehabil Med.* 2009; 41(6): 475-81.

53. Kurt EE, Büyükturan B, Büyükturan Ö, Erdem HR, Tuncay F. Effects of Ai Chi on balance, quality of life, functional mobility, and motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Disabil Rehabil.* 2018; 40(7): 791-797.
54. Lee HJ, Kim SY, Chae Y, Kim MY, Yin C, Jung WS, Cho KH, Kim SN, Park HJ, Lee H. Turo (Qi Dance) Program for Parkinson's Disease Patients: Randomized, Assessor Blind, Waiting-List Control, Partial Crossover Study. *Explore (NY).* 2018; 14(3): 216-223.
55. Ni M, Signorile JF, Mooney K, Balachandran A, Potiaumpai M, Luca C, Moore JG, Kuenze CM, Eltoukhy M, Perry AC. Comparative Effect of Power Training and High-Speed Yoga on Motor Function in Older Patients With Parkinson Disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016; 97(3):345-354.
56. Miyai I, Fujimoto Y, Yamamoto H, Ueda Y, Saito T, Nozaki S, Kang J. Long-term effect of body weight-supported treadmill training in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83(10): 1370-3.
57. Modugno N, Iaconelli S, Fiorlli M, Lena F, Kusch I, Mirabella G. Active theater as a complementary therapy for Parkinson's disease rehabilitation: a pilot study. *ScientificWorldJournal.* 2010; 10:2301-13.
58. Mollinedo-Cardalda I, Cancela-Carral JM, Vila-Suárez MH. Effect of a Mat Pilates Program with TheraBand on Dynamic Balance in Patients with Parkinson's Disease: Feasibility Study and Randomized Controlled Trial. *Rejuvenation Res.* 2018; 21(5): 423-430.
59. Monticone M, Ambrosini E, Laurini A, Rocca B, Foti C. In-patient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2015; 30(8): 1050-8.
60. Morris ME, Menz HB, McGinley JL, Watts JJ, Huxham FE, Murphy AT, Danoudis ME, Iansek R. A Randomized Controlled Trial to Reduce Falls in People With Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015; 29(8): 777-85.
61. Nadeau A, Pourcher E, Corbeil P. Effects of 24 wk of treadmill training on gait performance in Parkinson's disease. *Med Sci Sports Exerc.* 2014; 46(4): 645-55.
62. Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, Fundarò C, Martignoni E, Nappi G. Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. *Psychosom Med.* 2000; 62(3): 386-93.
63. Pérez de la Cruz S. Effectiveness of aquatic therapy for the control of pain and increased functionality in people with Parkinson's disease: a randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017; 53(6): 825-832.

64. Picelli A, Melotti C, Origano F, Waldner A, Gimigliano R, Smania N. Does robotic gait training improve balance in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18(8): 990-3.
65. Picelli A, Melotti C, Origano F, Neri R, Verzè E, Gandolfi M, Waldner A, Smania N. Robot-assisted gait training is not superior to balance training for improving postural instability in patients with mild to moderate Parkinson's disease: a single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015; 29(4): 339-47.
66. Poliakoff E, Galpin AJ, McDonald K, Kellett M, Dick JP, Hayes S, Wearden AJ. The effect of gym training on multiple outcomes in Parkinson's disease: a pilot randomised waiting-list controlled trial. *NeuroRehabilitation.* 2013; 32(1): 125-34.
67. Rios S, Anang J, Fereshtehnejad SM, Pelletier A, Postuma R. Tango for treatment of motor and non-motor manifestations in Parkinson's disease: a randomized control study. *Complement Ther Med.* 2015; 23(2): 175-84.
68. Sage MD, Almeida QJ. Symptom and gait changes after sensory attention focused exercise vs aerobic training in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24(8): 1132-8.
69. Sale P, De Pandis MF, Le Pera D, Sova I, Cimolin V, Ancillao A, Albertini G, Galli M, Stocchi F, Franceschini M. Robot-assisted walking training for individuals with Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *BMC Neurol.* 2013; 13: 50.
70. Schenkman M, Hall DA, Barón AE, Schwartz RS, Mettler P, Kohrt WM. Exercise for people in early- or mid-stage Parkinson disease: a 16-month randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2012; 92(11): 1395-410.
71. Schenkman M, Moore CG, Kohrt WM, et al. Effect of High-Intensity Treadmill Exercise on Motor Symptoms in Patients With De Novo Parkinson Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75(2): 219–226.
72. Solla P, Cugusi L, Bertoli M, Cereatti A, Della Croce U, Pani D, Fadda L, Cannas A, Marrosu F, Defazio G, Mercurio G. Sardinian Folk Dance for Individuals with Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Pilot Trial. *J Altern Complement Med.* 2019; 25(3): 305-316.
73. Volpe D, Signorini M, Marchetto A, Lynch T, Morris ME. A comparison of Irish set dancing and exercises for people with Parkinson's disease: a phase II feasibility study. *BMC Geriatr.* 2013; 13:54.
74. Xiao CM, Zhuang YC. Effect of health Baduanjin Qigong for mild to moderate Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2016; 16(8): 911-9.
75. Zhang TY, Hu Y, Nie ZY, Jin RX, Chen F, Guan Q, Hu B, Gu CY, Zhu L, Jin LJ. Effects of Tai Chi and Multimodal Exercise Training on Movement and Balance Function in Mild

- to Moderate Idiopathic Parkinson Disease. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015; 94 (10 supl.1): 921-9.
76. van der Kolk NM, de Vries NM, Kessels RPC, Joosten H, Zwinderman AH, Post B, Bloem BR. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2019; 18(11): 998-1008.
 77. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, Taylor RL, Sanchez-Ramos J, O'Brien CF. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology.* 1997; 49(2): 393-9.
 78. Allain H, Cougnard J, Neukirch HC. Selegiline in de novo parkinsonian patients: the French selegiline multicenter trial (FSMT). *Acta Neurol Scand Suppl.* 1991; 136: 73-8.
 79. Allain H, Pollak P, Neukirch HC. Symptomatic effect of selegiline in de novo Parkinsonian patients. The French Selegiline Multicenter Trial. *Mov Disord.* 1993; 8 Suppl. 1: S36-40.
 80. Antonini A, Bauer L, Dohin E, Oertel WH, Rascol O, Reichmann H, Schmid M, Singh P, Tolosa E, Chaudhuri KR. Effects of rotigotine transdermal patch in patients with Parkinson's disease presenting with non-motor symptoms - results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol.* 2015; 22(10): 1400-7.
 81. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, Tolosa E, Weintraub D. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(6): 573-80.
 82. Bhidayasiri R, Sringean J, Chaiwong S, Anan C, Penkeaw N, Leaknok A, Boonpang K, Saksornchai K, Rattanachaisit W, Thanawattano C, Jagota P. Rotigotine for nocturnal hypokinesia in Parkinson's disease: Quantitative analysis of efficacy from a randomized, placebo-controlled trial using an axial inertial sensor. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 44: 124-128.
 83. Chung SJ, Asgharnejad M, Bauer L, Ramirez F, Jeon B. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17(11): 1453-61.
 84. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(24): 2498-508.
 85. Hattori N, Takeda A, Takeda S, Nishimura A, Kitagawa T, Mochizuki H, Nagai M, Takahashi R. Rasagiline monotherapy in early Parkinson's disease: A phase 3, randomized study in Japan. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 60: 146-152.

86. Hattori N, Tsuboi Y, Yamamoto A, Sasagawa Y, Nomoto M; ME2125-3 Study Group. Efficacy and safety of safinamide as an add-on therapy to L-DOPA for patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II/III study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020; 75: 17-23.
87. Hauser RA, Schapira AH, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, Haaksma M, Juhel N, Poewe W. Randomized, double-blind, multicenter evaluation of pramipexole extended release once daily in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010; 25(15): 2542-9.
88. Hauser RA, Silver D, Choudhry A, Eyal E, Isaacson S; ANDANTE study investigators. Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014; 29(8): 1028-34.
89. Hauser RA, Slawek J, Barone P, Dohin E, Surmann E, Asgharnejad M, Bauer L. Evaluation of rotigotine transdermal patch for the treatment of apathy and motor symptoms in Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2016; 16:90.
90. Larsen JP, Boas J. The effects of early selegiline therapy on long-term levodopa treatment and parkinsonian disability: an interim analysis of a Norwegian--Danish 5-year study. Norwegian-Danish Study Group. *Mov Disord.* 1997; 12(2): 175-82.
91. Mizuno Y, Abe T, Hasegawa K, Kuno S, Kondo T, Yamamoto M, Nakashima M, Kanazawa I; STRONG Study Group. Ropinirole is effective on motor function when used as an adjunct to levodopa in Parkinson's disease: STRONG study. *Mov Disord.* 2007; 22(13): 1860-5.
92. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66(4): 436-41.
93. Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, Oertel WH. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(6): 713-20.
94. Shoulson P. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol.* 2002; 59(12): 1937-43.
95. Stocchi F, Borgohain R, Onofrij M, Schapira AH, Bhatt M, Lucini V, Giuliani R, Anand R; Study 015 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2012; 27(1): 106-12.
96. Tanner CM. Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian, and Hispanic heritage. *Clin Neuropharmacol.* 2007; 30(2): 72-85.

97. Olanow CW, Kieburtz K, Leinonen M, Elmer L, Giladi N, Hauser RA, Klepiskaya OS, Kreitzman DL, Lew MF, Russell DS, Kadosh S, Litman P, Friedman H, Linvah N, The P B Study Group F. A randomized trial of a low-dose Rasagiline and Pramipexole combination (P2B001) in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017; 32(5): 783-789.
98. Weintraub D, Hauser RA, Elm JJ, Pagan F, Davis MD, Choudhry A; MODERATO Investigators. Rasagiline for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2016; 31(5): 709-14.
99. Wong KS, Lu CS, Shan DE, Yang CC, Tsoi TH, Mok V. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa-treated patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2003; 216(1): 81-7.
100. Zhang L, Zhang Z, Chen Y, Qin X, Zhou H, Zhang C, Sun H, Tang R, Zheng J, Yi L, Deng L, Li J. Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in Chinese patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(7): 1529-37.
101. Zhang Z, Wang J, Zhang X, Chen S, Wang Z, Zhang B, Liu C, Qu Q, Cheng Y, Li J, Cao H, Cai M, Zhu R. The efficacy and safety of ropinirole prolonged release tablets as adjunctive therapy in Chinese subjects with advanced Parkinson's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19(11): 1022-6.
102. Zhang ZX, Shang HF, Hu X, Chen S, Zhao Z, Du X, Surmann E, Bauer L, Asgharnejad M. Rotigotine transdermal patch in Chinese patients with early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pivotal study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;28: 49-55.
103. Ahlskog JE. Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(3): 360-372.
104. Alonso Cánovas A, Luquin Piudo R, García Ruiz-Espiga P, Burguera JA, Campos Arillo V, Castro A, Linazasoro G, López Del Val J, Vela L, Martínez Castrillo JC. Dopaminergic agonists in Parkinson's disease. *Neurologia.* 2014; 29(4): 230-41.