

**EJERCICIO FÍSICO Y ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS. EL ALZHEIMER.**



TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULACIÓN: CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL DEPORTE

MODALIDAD: INVESTIGACIÓN-REVISIÓN (B)

TUTORA: AÍDA PLATERO LUENGO
AUTOR: JOSÉ ANTONIO MARTÍNEZ REYES

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT	2
2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	3
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1. Impacto de las enfermedades neurodegenerativas en España	5
3.2. Ejercicio y fisiología del cerebro.....	6
3.3. Influencia del ejercicio en la formación de nuevas neuronas.....	8
3.4. Ejercicio físico y factores neurotróficos.....	9
3.5. Ejercicio físico y Bioenergética Mitocondrial.....	10
4. OBJETIVOS DEL TFG	11
5. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	13
6.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. DEFINICIÓN, PREVALENCIA, COSTES Y FACTORES DE RIESGO.....	13
6.2. SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	14
6.3. BENEFICIOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN PERSONAS CON ALZHEIMER .	15
6.4. PRINCIPALES INVESTIGACIONES SOBRE EJERCICIO FÍSICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)	16
7. PROPUESTA PERSONAL DE INTERVENCIÓN EN PERSONAS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. RECOMENDACIONES.....	19
8. CONCLUSIONES	23
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

1. RESUMEN/ABSTRACT

El presente trabajo de fin de grado tiene como objetivo poner de manifiesto el papel potencial del ejercicio físico en la mejora del proceso cognitivo y como tratamiento paliativo de las enfermedades neurodegenerativas, especialmente la Enfermedad de Alzheimer. En primer lugar, se presenta la evolución de la esperanza de vida y como aumenta la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas, principalmente en España. En segundo lugar, se investiga a través de una revisión bibliográfica como el ejercicio físico incide en la fisiología del cerebro, la formación de nuevas neuronas, los factores neurotróficos y la bioenergética mitocondrial. En tercer lugar, se muestran los principales hallazgos de intervenciones con personas con la enfermedad de Alzheimer a partir de ejercicio físico, los costes que genera la enfermedad, sus síntomas y los beneficios que produce en estos pacientes la práctica de ejercicio físico. Finalmente, se presenta una entrevista como herramienta de valor para aplicarla previamente al programa de ejercicio físico, así como una batería de ejercicios generales con su indicativo volumen e intensidad general como propuesta de actuación.

The present end-of-degree project aims to highlight the potential role of physical exercise in improving the cognitive process and as a palliative treatment of neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease. First, the evolution of life expectancy is presented and how the prevalence of neurodegenerative diseases increases, mainly in Spain. Second, it is investigated through a bibliographic review how physical exercise affects the physiology of the brain, the formation of new neurons, neurotrophic factors and mitochondrial bioenergetics. Third, the main findings of interventions with people with Alzheimer's disease based on physical exercise, the costs generated by the disease, its symptoms and the benefits that physical exercise produces in these patients are shown. Finally, an interview is presented as a valuable tool to be applied previously to the physical exercise program, as well as a battery of general exercises with their indicative volume and general intensity as a proposal for action.

Palabras clave: Neurogénesis, Ejercicio físico, Enfermedad de Alzheimer, Proceso cognitivo, Personas mayores.

Keywords: Neurogenesis, Physical exercise, Alzheimer's disease, Cognitive process, Elderly.

2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

La esperanza de vida de nuestra sociedad aumenta rápidamente, pasando de los 50-65 años a principios del siglo XX hasta los 70-73 años de media mundial que tenemos en la actualidad, aunque lógicamente estos datos varían en función de la zona del planeta en que nos situemos. Este incremento en la longevidad lleva asociado un aumento en las enfermedades asociadas con la edad, como las enfermedades neurodegenerativas. Concretamente la Enfermedad de Alzheimer (y otras demencias) afectaba en 2015 según la OMS a 47 millones de personas en todo el mundo (en torno al 5% de la población en edad avanzada), cifra que se estima que aumente a 75 millones en 2030 y a 132 millones en 2050 (datos de la OMS).

Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de nuestro sistema nervioso y en la etiología de muchas de sus trastornos, las enfermedades neurodegenerativas permanecen incurables y la mayor parte de la terapia clínica se centra en retrasar su impacto y disminuir sus síntomas. Existe acuerdo entre numerosos autores en que la práctica de ejercicio mejora la función cognitiva, retrasando la aparición de la demencia y estas enfermedades en la población y mejorando la calidad de vida.

En base a esto, se sostiene que el ejercicio físico podría ser utilizado como una estrategia y herramienta no farmacológica y no invasiva para prevenir, paliar y retrasar el deterioro cognitivo en enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad.

Se ha demostrado una mejora del rendimiento cognitivo en los hijos e hijas de mujeres que hacían ejercicio con regularidad durante el embarazo, es decir, en progenitores que fueron activos y ahora tienen hijos, y en personas que fueron físicamente activas durante la infancia y adolescencia (Gomes da Silva, S. y Arida, RM (2015). Las investigaciones que utilizan modelos animales también han informado que la actividad física mejora la función cognitiva de ratones en desarrollo, induciendo incluso la formación de nuevas neuronas (McGreevy et al. (2019).

El ejercicio físico puede afectar de dos formas a las enfermedades neurodegenerativas: por un lado, de manera indirecta, mejorando la homeostasis general del cerebro, ya que mejora la condición física de la persona; por otro lado, el ejercicio interviene de forma directa en la fisiología cerebral estando relacionado con la formación de nuevas neuronas y en la plasticidad neuronal.

Con una afectación indirecta nos referimos, por ejemplo, a una mejora en la circulación sanguínea que aporta la energía y oxígeno necesarios para llevar a cabo distintos procesos vitales, y disminuyendo factores de riesgo como la hipertensión, hiperinsulemia y marcadores antiinflamatorios, siendo todos ellos factores modificables por el ejercicio que acaban repercutiendo en la condición física y que influyen en el deterioro cognitivo. En definitiva, el ejercicio físico repercute en la condición física, y de manera indirecta en factores que acaban mejorando las interconexiones neuronales y por ende el rendimiento cognitivo.

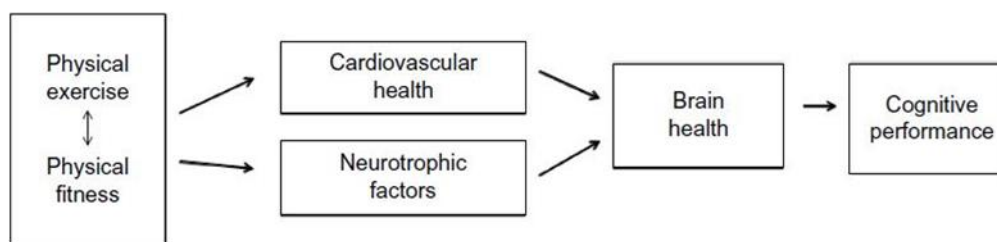


Figura 1. Ejercicio físico y rendimiento cognitivo en adultos mayores: un modelo teórico. Kirk-Sanchez, N. J., & McGough, E. L. (2014).

Para entender mejor los antecedentes de esta revisión, es clave diferenciar entre actividad física, entendida esta como “cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que requiere gasto de energía” y ejercicio físico, siendo este “una subcategoría de actividad física planificada, estructurada y repetitiva con un propósito definido”. Se expondrá, además de una opinión contrastada a nivel científico, los resultados obtenidos por diferentes estudios sobre la aplicación de ejercicio físico en la enfermedad neurodegenerativa más prevalente, la enfermedad de Alzheimer, a fin de mostrar un protocolo general de prescripción de ejercicio físico en esta enfermedad tras realizar la discusión entre los distintos estudios, y aportando valor con una nueva herramienta a añadir.

Se elige este tema porque, como se ha dicho al principio, el aumento de la esperanza de vida de la población provocará una subida en la afluencia de estas enfermedades neurodegenerativas y, por tanto, como profesional de las ciencias de la actividad física y el deporte, y educador físico, el conocimiento sobre como la herramienta del ejercicio físico puede provocar una mejora del rendimiento cognitivo y salud cerebral y retrasar la aparición o consecuencias de estas enfermedades, es de vital importancia para trabajar con este sector de la población. A nivel personal, es una gran opción trabajar con este

sector de la población y ofrecer una mejor calidad de vida a personas con enfermedades neurodegenerativas a partir del ejercicio físico.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Impacto de las enfermedades neurodegenerativas en España

España se encuentra entre los países europeos a la cabeza en el ranking con mayor ritmo de envejecimiento de su población. Siendo la edad un factor clave en el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas con mayor prevalencia, nos convertimos en un país especialmente frágil para sufrir un rápido crecimiento en el número de afectados.

Actualmente, la prevalencia de las enfermedades neurodegenerativas en el conjunto de la población española es del 1,90%, lo que supone un número estimado aproximadamente de 988.000 personas afectadas por las diferentes enfermedades, aunque algunos informes elevan la cifra hasta más de 1,2 millones (datos de CEAFA, Confederación Española de Alzheimer), sin tener en cuenta el 30-40% de la población española que se encontraría entre los casos sin diagnosticar, según las estimaciones de la Sociedad Española de Neurología (SEN).

En la actualidad, los mecanismos biológicos y/o ambientales que propician el desarrollo de las principales enfermedades neurodegenerativas son todavía una incógnita (Fernández, 2014; Ramanan y Saykin, 2013). Con el aumento de la esperanza de vida a nivel mundial, también aumenta el número de casos de personas con estas enfermedades. Antes de explorar el concepto de “prevalencia”, es importante definirlo y distinguirlo del concepto de “incidencia”, dado que son dos términos que a menudo se intercambian o se usan indistintamente de manera incorrecta. La **incidencia** se refiere a la cantidad de casos nuevos de morbilidad que se presentan en una comunidad determinada, en un lugar dado y en un período específico; en cambio, la **prevalencia** de una enfermedad cuantifica la proporción de personas en una población que tienen una enfermedad (o cualquier otro suceso) en un determinado momento.

Tabla 1

Enfermedad	Prevalencia global	Población afectada
Alzheimer y otras demencias	1,53%	717.000
Enfermedad de Parkinson	0,34%	160.000
Esclerosis Múltiple	0,08%	47.000
Enfermedades Neuromusculares	0,12%	60.000
Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)	0,008%	4.000
TOTAL AFECTADOS	2,08%	988.000

Nota: Prevalencia de las principales enfermedades neurodegenerativas en España. Garcés et al. (2016).

A continuación, se expone una previsión sobre el total de muertes a nivel mundial de las 3 principales enfermedades neurodegenerativas:

Tabla 2

Cause category	2005 (%)	2015 (%)	2030 (%)
Alzheimer and other dementias	0.73	0.81	0.92
Parkinson's disease	0.18	0.20	0.23
Multiple sclerosis	0.03	0.03	0.02

Nota. Porcentaje sobre el total de muertes a nivel mundial debidas a las tres principales enfermedades neurodegenerativas. Neurological disorders: public health challenges. (2008). *Archives of Neurology*, 65(1), 154. (2008).

Como se puede apreciar, la prevalencia de estas enfermedades neurodegenerativas aumenta progresivamente y, por ende, el número de fallecidos. Por tanto, es fundamental conocer qué herramientas existen actualmente en el mundo para combatir las, o al menos retrasar su aparición. Es aquí donde aparece el ejercicio físico.

3.2. Ejercicio y fisiología del cerebro.

Una de las terapias fundamentales que constan en la rehabilitación es el ejercicio terapéutico y este es una modalidad selectiva del ejercicio físico, el cual ha demostrado recientemente promover en gran medida el proceso de neuroplasticidad cerebral (Hötting, K. y Röder, B. (2013).

Al realizar ejercicio físico se producen cambios en nuestro cerebro, tales como el aumento del flujo cerebral, el aumento del volumen de sangre en el cerebro y el proceso de angiogénesis, es decir, el aumento del número de vasos sanguíneos.

Estos cambios cerebrales provocan de forma subyacente un incremento de oxígeno y de glucosa en nuestro cerebro, un incremento de los nutrientes, se favorecen los procesos de crecimiento celular y se estimula el proceso de lavado y eliminación de los desechos metabólicos como la β -Amiloide, implicada en el desarrollo de la enfermedad del Alzheimer.

Es por lo tanto que el ejercicio físico provoca un proceso de neuroplasticidad adaptativa en nuestro cerebro y aunque el mecanismo que explique estos efectos no se conoce aun detalladamente, procesos como la creación de nuevas conexiones cerebrales denominado neuroplasticidad, la formación de nuevas neuronas denominada neurogénesis, la destrucción de antiguas conexiones cerebrales desadaptativas llamada apoptosis y la angiogénesis o creación de nuevos vasos sanguíneos en el cerebro parecen estar implicados.

El ejercicio físico es clave en la neurorehabilitación ya que se ha demostrado la mejora de procesos cognitivos básicos como la atención, la percepción y la memoria, así como de procesos cognitivos avanzados como el aprendizaje mediante el ejercicio físico.

Ha sido manifestado repetidamente que la actividad física mejora la habilidad cognitiva, previene el deterioro cognitivo relacionado con la edad en humanos y que la participación regular en el ejercicio físico en la mediana edad se asocia con menores riesgos de desarrollar demencia más adelante en la vida (Hillman et al. (2008), especialmente en individuos afectados con ciertas enfermedades neurodegenerativas (Hamer, M., y Chida, Y. (2009). En los últimos años, el ejercicio físico se ha transformado en una forma eficiente y eficaz de bajo costo para un envejecimiento exitoso y, por tanto, tiene el potencial de representar una maniobra para frenar enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad (Ahlskog et al. (2011). Todo esto sugiere que el ejercicio físico podría tener efectos preventivos con respecto al deterioro cognitivo relacionado con la longevidad.

3.3. Influencia del ejercicio en la formación de nuevas neuronas.

Durante décadas, se ha debatido acerca del concepto de la neurogénesis, qué es y dónde se produce y en qué etapas de la vida adulta deja de sucederse este proceso.

La neurogénesis corresponde al proceso por el cual se producen nuevas neuronas en el cerebro. Si bien se encuentra más activa durante la gestación y la infancia, también se ha demostrado que en la edad adulta siguen produciéndose neuronas en zonas específicas del cerebro.

En el siglo pasado, se sostenía dentro de la neurociencia que la neurogénesis no existía en etapas de la vida adulta. Sería Joseph Altman en la década de los sesenta, quien demostraría que sí se producía la neurogénesis postnatal en estudios con ratas, concretamente en la zona subventricular y el hipocampo (Altman, J., y Das, G. D. (1965).

En esos tiempos, estos trabajos no recibieron suficiente apoyo y representación, por lo que la visión de la comunidad científica sobre este campo de la neurogénesis seguía siendo bastante limitada. Sería en torno a los años noventa cuando se contrastó en base a numerosos estudios que la neurogénesis permanecía activa en el hipocampo de adultos durante toda la vida. “Nuestros resultados indican además que el hipocampo humano conserva su capacidad para generar neuronas durante toda la vida”. (Eriksson et al. (1998).

Actualmente, la neurogénesis adulta en la zona subventricular y en el hipocampo está generalmente aceptada. Sin embargo, cabe destacar que la gran mayoría de las neuronas de nuestro cerebro no se remplazan tras su deterioro. Pero, aunque la neurogénesis adulta está muy localizada, parece que podría desempeñar un papel importante en la cognición, ya que participa en los procesos de aprendizaje y memoria. Se ha demostrado en roedores que el ejercicio físico aumenta la proliferación en el hipocampo y la formación de nuevas neuronas (Kempermann et al, 2018).

La neurogénesis adulta parece estar afectada en paciente de Alzheimer y otras demencias (Moreno-Jiménez et al, 2019).

3.4. Ejercicio físico y factores neurotróficos.

Las neurotrofinas o factores neurotróficos son una familia de proteínas formadas por el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina-1 (NT-1), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4 (NT-4).

Estos se vierten al torrente sanguíneo y son capaces de unirse a receptores de determinadas células para estimular su supervivencia, crecimiento o diferenciación. Una de sus funciones es impedir a las células diana que inicien la apoptosis, permitiendo así que las neuronas sobrevivan.

Por ejemplo, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es considerado la molécula fundamental para la plasticidad cerebral inducida por el ejercicio, que coordina la acción de otros factores neurotróficos, sistemas de neurotransmisores y hormonas (Gomez-Pinilla, F., y Hillman, C. (2013); Pedersen, B. K. (2019)). Esta neurotrofina ha estado implicada en la neurogénesis adulta, incluida la maduración, diferenciación y proliferación celular, y también está relacionada con la supervivencia celular y la regulación de la plasticidad sináptica (Wrann et al. (2013)).

Estudios sugieren que la expresión del gen BDNF disminuye cuando se padece una enfermedad neurodegenerativa; por el contrario, el ejercicio físico estimula las vías celulares que aumentan la biosíntesis y liberación a la sangre de factores derivados del músculo como la irisina y catepsina B. Estos factores derivados del músculo cruzan la barrera hematoencefálica y envían señales a los receptores ubicados en las células gliales o neuronas, desencadenando así la expresión BDNF, y otros factores de crecimiento, promotores de la plasticidad cerebral.

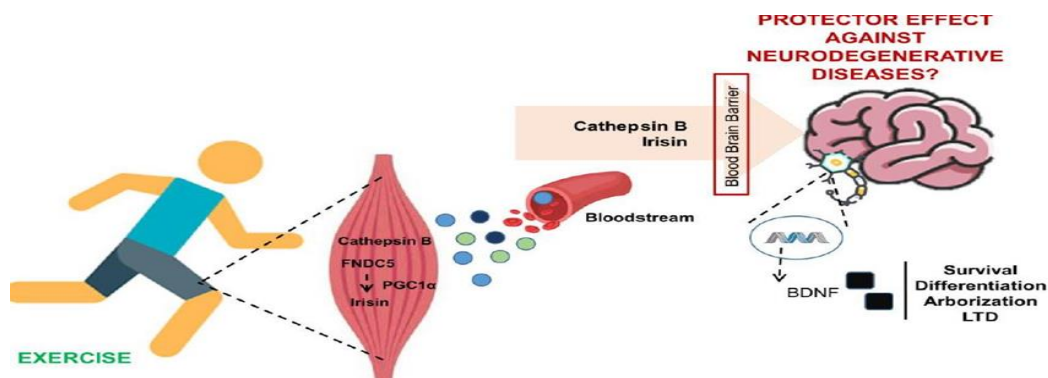


Figura 2. Factores dependientes del ejercicio que estimulan la expresión del gen BDNF. Marques-Aleixo et al. (2020).

Como se aprecia en la anterior figura, podemos considerar al ejercicio físico como una herramienta que produce efectos protectores ante las enfermedades neurodegenerativas.

3.5. Ejercicio físico y Bioenergética Mitocondrial.

La mitocondria es un orgánulo citoplasmático de las células eucariotas, de forma ovoidal, formado por una doble membrana que tiene como principal función la producción de energía mediante el consumo de oxígeno, y la producción de dióxido de carbono y agua como productos de la respiración celular.

Las enfermedades neurodegenerativas provocan un desgaste a nivel de la bioenergética mitocondrial, aumentan el estrés oxidativo y la señalización apoptótica (muerte celular programada), deteriorando la función cognitiva. El ejercicio físico mejora dicha bioenergética mitocondrial, disminuye el estrés oxidativo y disminuye la muerte celular programada, modulando de alguna forma los sensores metabólicos que pueden ayudar a controlar la calidad y plasticidad de la red mitocondrial.

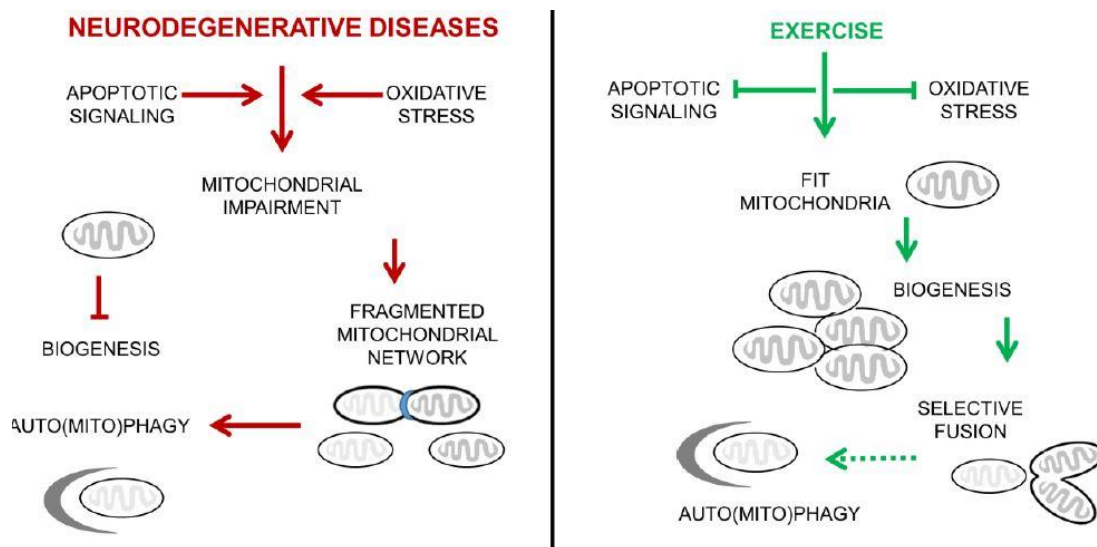


Figura 3. Deterioro mitocondrial en enfermedades neurodegenerativas y mejora mitocondrial cerebral inducida por el ejercicio. Marques-Aleixo et al. (2020).

Como se ha comprobado, el ejercicio físico induce la mejora mitocondrial cerebral y la expresión del gen BDNF, fundamentales para mitigar las consecuencias de las enfermedades neurodegenerativas, así como para retrasar la aparición de estas y la demencia. Además, el ejercicio puede influenciar a la deposición anormal de proteínas, aumentar los factores neurotróficos, mejorar el flujo sanguíneo cerebral y disminuir la inflamación sistémica, protegiendo contra los cambios cerebrales degenerativos asociados con el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas. (Intlekofer, K. A., y Cotman, C. W. (2013).

4. OBJETIVOS DEL TFG

Con la realización del presente trabajo, se persigue el objetivo principal de poner de manifiesto el papel potencial del ejercicio físico en la mejora del proceso cognitivo y como tratamiento paliativo de las enfermedades neurodegenerativas, previo contraste y revisión de literatura de calidad verificada. Se diferenciará específicamente como aplicar el ejercicio físico a la enfermedad de Alzheimer, marcando un protocolo general de actuación, así como unas prescripciones específicas.

También, se buscará plantear cómo prescribir dicho ejercicio físico, marcando unas pautas en cuanto a la frecuencia, volumen e intensidad; otro objetivo específico será demostrar por qué el ejercicio reduce los factores de riesgo periféricos de deterioro cognitivo y media las alteraciones metabólicas, estructurales y funcionales de las células cerebrales, que pueden retrasar el deterioro cognitivo inducido por enfermedades neurodegenerativas.

Por un lado, se plantea otro objetivo específico como demostrar que el ejercicio físico es una intervención no farmacológica capaz de incidir en la neurogénesis y aumentar la expresión del gen BDNF neuronal, el cual disminuye en condiciones de enfermedad neurodegenerativa. Se expondrán los factores dependientes del ejercicio que estimulan la expresión del gen BDNF.

Por otro lado, se abordará el proceso de deterioro mitocondrial en enfermedades neurodegenerativas y mejora mitocondrial cerebral inducida por el ejercicio. Es posible que el ejercicio module algunos de los sensores metabólicos que pueden contribuir a incrementar el control de calidad y la plasticidad de la red mitocondrial cerebral, y será en esta revisión bibliográfica donde nos cercioremos de que esta posibilidad es verídica a nivel científico.

Por último, destaca otro objetivo específico como el de contrastar dentro de la práctica de ejercicio físico, si es mejor trabajar sobre la resistencia o sobre la fuerza, o métodos combinados. Se persigue contrastar si el ejercicio físico debe complementarse con tareas que impliquen dificultad cognitiva para inducir la neurogénesis.

5. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Se ha llevado a cabo una revisión de la literatura desde 1965 a 2020. Las bases de datos consultadas en este periodo han sido: Pubmed, Medline, SPORTDiscus y Dialnet. Las palabras clave empleadas para el desarrollo de la búsqueda bibliográfica fueron: <<Physical Activity>> OR <<Physical Exercise>> OR <<Physical Exercise>> AND <<Elderly>> OR <<Elder>> OR <<Older>> OR <<Aged>> AND <<Cognition>> OR <<Cognitive Function>> OR <<Cognitive Performance>> AND <<Neurogenesis>> AND <<Neurodegenerative Disease>> AND <<Alzheimer's disease>> OR <<Alzheimer>>.

La selección de los artículos se ha realizado teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: 1) estudios longitudinales que evalúan el efecto de un programa de ejercicio físico regular; 2) estudios con personas mayores (mayores de 65 años); 3) estudios que evalúan la función cognitiva; 4) estudios que estudian la neurogénesis en ratones. Se tomó como criterio de exclusión cualquier artículo en el que la muestra sean personas jóvenes o que no evaluaran los efectos del ejercicio físico regular.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

6.1. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. DEFINICIÓN, PREVALENCIA, COSTES Y FACTORES DE RIESGO

A pesar de que se necesita aún mayor control en cuanto al conteo exacto y riguroso de personas que padecen la enfermedad de Alzheimer en nuestro país, desde Sociedad Española de Neurología (SEN) se publica una nota de prensa en 2019 que ratifica que en España habría 800.000 personas afectadas por esta enfermedad, estando el 80% de casos leves aún sin diagnosticar y suponiendo el tratamiento de la enfermedad un coste del 1,5% del Producto Interior Bruto nacional.

La enfermedad de Alzheimer es una dolencia crónica, y sin cura conocida, altamente incapacitante, que aparece fundamentalmente al final de la vida productiva de las personas, y puede extenderse en el tiempo debido a su lenta progresión. La OMS ha la ha definido como <<una enfermedad mental primaria, de etiología desconocida, que presenta rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos>>. El coste por paciente de EA en España se cifra entre 27.000 y 37.000 euros anuales (Turró-Garriga et al., 2010), a lo que además deberíamos añadir costes indirectos derivados del cuidado personal de dichas personas, horas laborales perdidas y cuidadores no principales. Fuentes más recientes, en concreto la SEN en 2019, otorgan unas cifras de entre 17.100 y 28.200€ por paciente, que pueden llegar hasta los 41.700€ si se agrava la dificultad cognitiva.

Se estima que la mitad de los casos de Alzheimer pueden asociarse a 9 factores de riesgo que tienen un potente rango de modificación:

- ✓ Diabetes mellitus.
- ✓ Hipertensión arterial en edad media de la vida.
- ✓ Obesidad en edad media de la vida.
- ✓ Tabaquismo.
- ✓ Inactividad física.
- ✓ Depresión.
- ✓ Inactividad cognitiva o bajo nivel educativo.
- ✓ Hipoacusia.
- ✓ Aislamiento social.

Reduciendo la cuarta parte en dichos factores se podrían prevenir entre 1 y 3 millones de casos de Alzheimer en el mundo.

En la actualidad han sido realizadas múltiples investigaciones científicas cuyo foco se centra en los beneficios de terapias no farmacológicas que tienen como objetivo básico paliar y “adormecer” el declive cognitivo y físico, manteniendo y mejorando la calidad de vida del paciente.

Centrándonos en la hipótesis principal que abarca el presente trabajo, es decir, el potencial de prevención o actuación que posee el ejercicio físico sobre la enfermedad de Alzheimer, y siendo constatado por estudios científicos que esta herramienta ayuda a prevenir o, al menos, retrasar la llegada de dicha enfermedad, es importante conocer cómo influye en los distintos mecanismos del cerebro y, por ende, del cuerpo en su totalidad.

6.2. SÍNTOMAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Según la Alzheimer’s Association existen 10 señales de advertencia sobre la enfermedad de Alzheimer (y otros tipos de demencia), que pueden ser experimentados por los individuos en mayor o menor medida (Alzheimer’s Association):

- **Cambios de memoria que dificultan la vida cotidiana:** una de las señales más típicas del Alzheimer es olvidar información recién aprendida. También se olvidan fechas o eventos importantes; dependencia de sistemas de ayuda para la memoria o de familiares para hacer las cosas que antes uno se hacía solo.
- **Dificultad para planificar o resolver problemas:** cambios en su habilidad de desarrollar y seguir un plan o trabajar con números; dificultad en seguir una receta conocida o manejar las cuentas mensuales; problemas de concentración que no se tenían antes...
- **Dificultad para desempeñar tareas habituales en la casa, en el trabajo o en su tiempo libre:** se hace difícil llegar a un lugar al que se acude habitualmente, al recordar las reglas de un juego o actividad...
- **Desorientación de tiempo o lugar:** olvidar donde se está o por qué se llegó a ese lugar, fechas, estaciones...
- **Dificultad para comprender imágenes visuales y cómo objetos se relacionan uno al otro en el ambiente:** leer, valorar distancias, determinar colores...

- **Nuevos problemas con el uso de palabras en el habla o lo escrito:** problemas en seguir una conversación, parar en mitad debido a no saber qué decir, llamar cosas por un nombre incorrecto...
- **Colocación de objetos fuera de lugar y la falta de habilidad para retrazar sus pasos:** colocar cosas fuera de lugar, no saber volver atrás por el mismo camino...
- **Disminución o falta del buen juicio:** regalar grandes cantidades de dinero a personas que venden productos por teléfono, atender en menor medida al aseo personal...
- **Pérdida de iniciativa para tomar parte en el trabajo o en las actividades sociales:** dificultad en entender hechos recientes de su equipo favorito, no querer participar en actividades en grupo...
- **Cambios en el humor o la personalidad:** pueden llegar a ser confundidas, sospechosas, deprimidas, temerosas o ansiosas; se enfadan fácilmente en casa, en el trabajo, con amigos o en lugares donde están fuera de su ambiente.

6.3. BENEFICIOS DEL EJERCICIO FÍSICO EN PERSONAS CON ALZHEIMER

Entre los numerosos beneficios que puede producir el ejercicio físico en este sector de la población, destacamos:

- A) Efectos metabólicos y neuropatológicos: la Beta-Amiloide es una proteína y componente fundamental de las placas cerebrales de las personas con la enfermedad de Alzheimer. Se han demostrado evidencias biológicas que ratifican que el ejercicio físico puede reducir esta proteína. (Nascimento, C.M.C. et al. (2019).
- B) Flujo sanguíneo cerebral: las personas con la enfermedad de Alzheimer sufren una disminución en la circulación sanguínea cerebral, lo cual también afecta al rendimiento cognitivo. Se ha confirmado que la práctica regular de ejercicio físico fomenta una mayor vascularización, aumenta la estructura de los capilares y el incremento de las sinapsis, influyendo también en la perfusión cerebral. (Nascimento, C.M.C. et al. (2019).
- C) Efectos en los biomarcadores: a partir de los 65 años, el riesgo relativo (RR) de padecer la enfermedad de Alzheimer, aumenta en 2 unidades cada lustro. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) incide de manera positiva en la

plasticidad cerebral y, es sabido que las personas mayores tienen menor concentración de BDNF como consecuencia de la pérdida de neuronas que surge por el proceso de envejecimiento natural. En personas con Alzheimer, aún es menor la concentración de BDNF y, ha sido contrastado que la práctica de ejercicio físico regular potencia la síntesis de este factor neurotrófico, sobre todo las actividades aeróbicas a intensidad moderada, con lo que mejora la función neuronal.

En cuanto a marcadores inflamatorios, se ha demostrado que el ejercicio físico es eficaz para aumentar la respuesta antiinflamatoria, reduciendo los niveles de TNF- α e interleucina 1 Beta, en una región fundamental en la EA y neurogénesis como es el hipocampo. Esto explicaría los beneficios cognitivos en personas con Alzheimer que se inician en la práctica regular de ejercicio físico (Nichol et al. 2018).

6.4. PRINCIPALES INVESTIGACIONES SOBRE EJERCICIO FÍSICO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

Para ver el avance en el estudio de los efectos del ejercicio físico en personas con la enfermedad de Alzheimer, seguiremos una línea longitudinal en el tiempo, desde investigaciones más antiguas a más recientes, y valoraremos los parámetros fundamentales en cada estudio dentro de la intervención y los resultados:

Friedman y Tappen (1991) desarrollaron una intervención en la que se diferenciaban 2 grupos: Grupo I-actividades sociales y Grupo II-caminata+actividades sociales. El volumen fue de 30 minutos por caminata durante 10 semanas. No existen referencias sobre la intensidad, por lo que se supone que siempre fue la misma. Los resultados reflejaron mejoras en la conversión y el lenguaje en el grupo II.

Palleschi et al. (1996) propuso una intervención basada en el trabajo en bicicleta estática, con un volumen de 20 minutos por sesión y 3 veces a la semana, durante 12 semanas (3 meses), y una intensidad del 70% de la Frecuencia Cardíaca Máxima. La muestra no era muy grande, 15 hombres. Los resultados concluyeron una mejora en la atención y en la mejora de la capacidad verbal y cognitiva, valorada por la diferencia pretest y post test en diferentes pruebas de índole cognitiva como pruebas de amplitud verbal.

Teri et al. (1998) propuso la prescripción de un programa de ejercicios conducido por cuidadores y orientado por los profesionales donde se elegirían las actividades al gusto del paciente, incluyendo tareas relacionadas con la vida cotidiana y construyendo rutinas (ejercicio después de desayunar). El volumen sería de 3 sesiones por semana de ejercicios aeróbicos, de fuerza, equilibrio y flexibilidad en un periodo de 12 semanas (3 meses), siendo la intensidad gradualmente progresiva en función del desempeño de los participantes tanto en la caminata como en las cargas individuales (0,2-2,5 kg). Los resultados concluyeron mejoras en los estadios de humor y las alteraciones en el comportamiento.

Arkin (1999) indicó un trabajo en cinta rodante y bicicleta estática, aunado a un entrenamiento con pesas y ejercicios de flexibilidad y equilibrio. En cuanto al volumen, fue de 30 minutos para la parte aeróbica y 2 series de 10-12 repeticiones para los ejercicios de fuerza, con una frecuencia de 3 sesiones por semana durante 10 semanas. La intensidad se incrementó gradualmente en tiempo (1 minuto hasta que llegase a los 30 minutos) y en la carga (1-2kg), adaptándose a los requerimientos individuales de cada participante. Los resultados ratificaron una mejora en las funciones cognitivas hasta 4 años después de la intervención.

De nuevo Tappen et al. (2002) proponen una intervención, esta vez con 3 grupos: Grupo I-actividades sociales+caminata; Grupo II-actividades sociales; Grupo III-sin intervención. El volumen fue de 30 minutos de caminata, 3 días a la semana, durante 16 semanas (4 meses aproximadamente). No existen referencias sobre la intensidad, por lo que suponemos que fue regular toda la intervención. En cuanto a los resultados, el grupo que realizaba la caminata presentó mejoras en el lenguaje y funcionalidad.

Heyn (2003) desarrolla una intervención basada en añadir a los ejercicios generales de fuerza, flexibilidad y resistencia un matiz cognitivo y de estimulación sensorial. El volumen fue de 3 sesiones a la semana durante 8 semanas (2 meses). Los resultados radicaron en un mantenimiento de las funciones cognitivas. Es aquí donde vemos por primera vez que desde el punto de vista científico se interesan por la adición de estímulos cognitivos, de añadir dificultad a la tarea dentro de lo razonable.

Christofoletti et al. (2008) indicó una intervención que diferenciaba 3 grupos: Grupo I-actividades multidisciplinarias de Educación Física, fisioterapia y terapia ocupacional; Grupo II-fisioterapia sola; Grupo III-sin intervención. El volumen fue de 5 sesiones

semanales de 2 horas para el grupo I y 3 sesiones semanales de 2 horas para el grupo II. La intensidad no se indica. Los resultados demostraron mejoras en el equilibrio en el grupo I y atenuación en los perjuicios cognitivos en los grupos I y II.

Pedroso et al. (2012) realiza un estudio dividiendo a la muestra en 2 grupos: Grupo I- ejercicios físicos asociados a estimulación cognitiva (tareas dobles); Grupo II- sin intervención. El volumen fue de 60 minutos por sesión, 3 sesiones a la semana, durante 16 semanas (4 meses). Hubo trabajo aeróbico, de coordinación, de fuerza, flexibilidad, equilibrio, a la vez que se realizaban tareas cognitivas. La intensidad era moderada, con ajustes personales. Los resultados reflejaron mejoras en la movilidad funcional, equilibrio y funciones ejecutivas en el grupo I.

Suttanon et al. (2013) hace una innovación respecto al resto en su investigación de lo más interesante, proponiendo una intervención en la que el Grupo I realiza ejercicios en el hogar con equilibrio, fortalecimiento y caminatas, dejando al Grupo II un programa de educación (control-terapia ocupacional). El volumen fue 6 meses de acompañamiento, haciendo los profesionales 6 visitas al hogar y 5 llamadas. No hay constancia de la intensidad. Los resultados concluyeron mejora en el equilibrio y la movilidad con reducción en el riesgo de caídas.

Con Vaughan et al. (2014) se empiezan a reflejar no solo los avances en el conocimiento de la enfermedad de Alzheimer, si no también de como prescribir ejercicio físico y que manifestaciones a trabajar dan mayores resultados. Se desarrolla una intervención que consiste en trabajo de ejercicios cardiovasculares, resistencia de fuerza y aptitud motora, con un volumen de 2 sesiones a la semana de 60 minutos durante 16 semanas (4 meses), y una intensidad moderada. Los resultados ya muestran mejoras en las funciones físicas, cognitivas y en los niveles de BDNF.

7. PROPUESTA PERSONAL DE INTERVENCIÓN EN PERSONAS CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. RECOMENDACIONES.

Tras hacer una revisión de intervenciones en las que se prescribe ejercicio físico a personas con demencias, fundamentalmente Alzheimer y, en vistas de aportar valor a través de este trabajo de fin de grado, he comprobado que en ninguna de los estudios se hace una valoración inicial al sujeto.

Las personas que padecen la enfermedad de Alzheimer son, en su mayor parte, longevas y, como a cualquier persona, no les gusta todo tipo de ejercicio físico. Realizarles una **entrevista** inicial sobre sus gustos, dolencias previas, estilo de vida, etc, ayudaría a adaptarles un protocolo de entrenamiento y hacerlo lo más individualizado posible, siguiendo así uno de los principios fundamentales del entrenamiento deportivo, el principio de individualización.

A continuación, se muestra una serie de ítems, que nos aportará información sobre la persona que tratamos:

- **¿Cuál es tu deporte/actividad física favorito?**
- **¿Tienes algún tipo de molestia cuando practicas actividad física?**
- **¿Podrías contar cómo es tu rutina en un día normal?**
- **¿Te gusta practicar actividad física? ¿Por la mañana, tarde, noche?**
- **¿Te gusta la música? ¿Y bailar?**
- **¿Prefieres practicar actividad física solo o acompañado?**
- **¿Te gusta hacer actividad física al aire libre, o en espacios cerrados?**
- **¿Serías capaz de entrenar en casa?**
- **¿Cuántos días entrenarías a la semana?**

En base a la respuesta a estas preguntas, confeccionaríamos un entrenamiento individualizado y adaptado a la persona que tratamos. Debemos hacerle entender que no es igual actividad física y ejercicio físico, es decir, que el ejercicio físico es regular y planificado, y se debe seguir paso a paso para obtener resultados.

Como recomendaciones para la práctica de ejercicio físico en personas con la enfermedad de Alzheimer (y otras demencias), proponemos:

- Las personas con la enfermedad de Alzheimer, en ocasiones, encuentran difícil seguir las reglas o instrucciones escritas. El educador físico puede actuar de muestra, o seguir el ejercicio con el paciente, para facilitar el proceso (ayuda activa).
- Las personas con la enfermedad de Alzheimer pueden tener problemas en aprender una actividad nueva para ellos. Podemos preguntarles por patrones de movimiento antiguos y volver a trabajarlos para recuperar habilidades.
- Como se expuso anteriormente, algunos pacientes de Alzheimer tienen problemas sociales, con el entorno, el día y la hora. Debemos adaptar estos factores del entrenamiento a la situación del paciente.
- También hemos hablado con anterioridad de la diferencia entre actividad física y ejercicio físico. Crear adherencia será fundamental para conseguir resultados. Para ello se realiza una entrevista inicial, adaptando así el entrenamiento a las preferencias del paciente (música, juegos, actividad al aire libre...).
- La presencia de factores de riesgo cardiovascular puede anular o atenuar los efectos positivos del ejercicio físico. El paciente debe enfrentarse a un examen médico previo.

A continuación, se presenta una tabla con una batería de ejercicios tipo sobre coordinación y equilibrio, fuerza, flexibilidad, resistencia cardiorrespiratoria y tareas de la vida cotidiana, así como otras que impliquen mayor dificultad cognitiva. También se presenta información sobre el volumen e intensidad a nivel general, ya que siempre con cada sujeto se tratará de individualizar.

Tabla 3

INTERVENCIÓN	VOLUMEN	INTENSIDAD
<p>Ejercicios de equilibrio y coordinación: poner pie delante de otro durante 1 minuto; resistir a leves empujes por profesional en el eje horizontal y vertical; pararse sobre un pie (10 seg), progreso a repeticiones con un pie y otro 10-15; caminata de equilibrio, con brazos extendidos y rodilla arriba en cada zancada; sentadilla tocando cono contrario con mano contraria; tocar con extremidad derecha la extremidad izquierda y viceversa; hacer bolas de papel.</p>	<p>Se precisa una estructura y regularidad para obtener resultados. Siguiendo las recomendaciones de varios estudios, así como la OSM, se proponen 3 sesiones semanales de 60 min en líneas generales. En estas sesiones se alternarán ejercicios de la batería que se muestra en el apartado intervención de modo que se trabaje 4 ejercicios de equilibrio y coordinación, 4 ejercicios de fuerza (2 tren superior, 2 tren inferior), 2 ejercicios de resistencia cardiorrespiratoria y 2 ejercicios de flexibilidad.</p> <p>Ello se complementará con tareas cognitivas, individuales o en grupo según la preferencia del sujeto.</p>	<p>Intensidad moderada, llegando a cotas del 70-80% de la Frecuencia Cardíaca Máxima.</p> <p>En los ejercicios de fuerza es la carga la que marca la intensidad (atentos a medidas de seguridad).</p>
<p>Ejercicios de fuerza: curl de bíceps (2-3kg); ejercicios con banda de resistencia; empuñadura (agarrar aplicando fuerza una raqueta, pelota de tenis); flexión de muñecas; levantamiento frontal de los brazos; levantamiento de piernas hacia atrás con silla; flexión de rodillas; extensión de rodillas; pararse de puntillas.</p>		
<p>Ejercicios de flexibilidad: estiramiento de grupos musculares, en su mayor parte de forma pasiva-asistida.</p>		
<p>Ejercicios de resistencia cardiorrespiratoria: bicicleta estática, caminata,</p>		
<p>Ejercicios vida cotidiana: dar un paseo, salir a comprar, bailar, pasar una pelota, sacar a pasear al perro, apuntarse a excursiones de senderismo, bicicleta...en definitiva, tareas comunes y habituales en el día a día, a las que se añade un efecto positivo si se hacen en grupo.</p>		

TAREAS COGNITIVAS

Hacer manualidades, sudokus, jugar al dominó, al ajedrez, al parchís, juego de la silla, dar palmadas siguiendo el ritmo, jugar al ahorcado...En definitiva, tareas que requieren concentración y pueden complementar el trabajo de ejercicio físico.

Nota: Batería de ejercicios para personas con la enfermedad de Alzheimer.

8. CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica de los distintos estudios a nivel científico que tratan sobre el ejercicio físico y su influencia en la neurogénesis y la enfermedad de Alzheimer, podemos concluir que:

-Existe una clara tendencia en la población al envejecimiento y, con ello, aumentará la prevalencia de enfermedades neurodegenerativas que se asocian con la edad avanzada.

-El ejercicio físico es una terapia no invasiva ni farmacológica que puede prevenir y paliar el efecto de las enfermedades neurodegenerativas, actuando de manera indirecta con la propia condición física y de manera directa con la fisiología y plasticidad cerebral (bioenergética mitocondrial y factores neurotróficos).

-La neurogénesis adulta es generalmente aceptada, y se produce en el giro dentado del hipocampo y la pared de los ventrículos laterales.

-La enfermedad de Alzheimer provoca unos gastos de entre 17.100 y 28.200€ por paciente, que pueden llegar hasta los 41.700€ si se agrava la dificultad cognitiva. Por tanto, el ejercicio físico será importante para prevenir la aparición de estas enfermedades y rebajar las cifras económicas.

-El ejercicio físico actúa sobre la enfermedad de Alzheimer provocando beneficios sobre aspectos metabólicos y neuropatológicos, el flujo sanguíneo cerebral y los biomarcadores.

-En cuanto a la prescripción de ejercicio físico para pacientes con la enfermedad de Alzheimer, en ninguna intervención analizada en la revisión bibliográfica se atiende a los gustos y emociones de los sujetos que participan como muestra en la intervención. Se propone una entrevista previa para el sujeto que valore dichos gustos, sentimientos, sensaciones y emociones para ajustar el plan de entrenamiento de forma individualizada respetando uno de los principios fundamentales del entrenamiento deportivo.

-La combinación ideal de ejercicios para una persona con la enfermedad de Alzheimer debe incluir, además de la propia tarea motriz, un componente de dificultad cognitiva que fomente la motivación y la concentración.

-Dada la situación diferencial a la hora de la práctica de ejercicio físico por personas con enfermedad de Alzheimer, el educador físico debe realizar una ayuda activa, proponer el

trabajo de patrones de movimiento antiguos, adaptar los factores ambientales, crear adherencia y valorar previamente a la prescripción de ejercicio físico.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Para la realización de este apartado se ha utilizado el programa *Sciwheel*, muy útil para la generación de referencias en cualquier estilo y formato.

Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 876–884. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0252>

Altman, J., & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *The Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319–335. <https://doi.org/10.1002/cne.901240303>

Arkin, S. M., & Morrow-Howell, N. (1999). Elder Rehab: A Student-Supervised Exercise Program for Alzheimer's Patients. *The Gerontologist*, 39(6), 729–735. <https://doi.org/10.1093/geront/39.6.729>

Christofoletti, G., Oliani, M. M., Gobbi, S., Stella, F., Bucken Gobbi, L. T., & Renato Canineu, P. (2008). A controlled clinical trial on the effects of motor intervention on balance and cognition in institutionalized elderly patients with dementia. *Clinical Rehabilitation*, 22(7), 618–626. <https://doi.org/10.1177/0269215507086239>

Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313–1317. <https://doi.org/10.1038/3305>

Fernández, Ó. (2014). [Future challenges in multiple sclerosis]. *Medicina Clinica*, 143 Suppl 3, 44–47. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(15\)30010-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(15)30010-5)

- Friedman, R., & Tappen, R. M. (1991). The effect of planned walking on communication in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(7), 650–654. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb03617.x>
- García, F. J., Ayala, M. I. S., Martínez, A. P., Correa, E. M., Alonso, C. M., Ferrera, G. R., ... Ávila, G. G. (2001). Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años - efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Medicina Clínica*, 116(11), 401–407.
- Garcés, M., Puras, M. C., & Morgenstern, L. F. (2016). *Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social*.
- Gomes da Silva, S. y Arida, RM (2015). Actividad física y desarrollo cerebral. *Revisión de expertos en neuroterapéutica* , 15 (9), 1041-1051.
- Gomez-Pinilla, F., & Hillman, C. (2013). The influence of exercise on cognitive abilities. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 403–428. <https://doi.org/10.1002/cphy.c110063>
- Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, 39(1), 3–11. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003681>
- Heyn, P. (2003). The effect of a multisensory exercise program on engagement, behavior, and selected physiological indexes in persons with dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 18(4), 247–251. <https://doi.org/10.1177/153331750301800409>

- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(1), 58–65. <https://doi.org/10.1038/nrn2298>
- Hötting, K. y Röder, B. (2013). Efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre la neuroplasticidad y la cognición. *Revisiones de neurociencia y comportamiento biológico*, 37 (9 Pt B), 243-2257. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>
- Intlekofer, K. A., & Cotman, C. W. (2013). Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 57, 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.011>
- Kirk-Sanchez, N. J., y McGough, E. L. (2014). Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging*, 9, 51–62. <https://doi.org/10.2147/CIA.S39506>
- Kempermann, G., Gage, F. H., Aigner, L., Song, H., Curtis, M. A., Thuret, S., Kuhn, H. G., Jessberger, S., Frankland, P. W., Cameron, H. A., Gould, E., Hen, R., Abrous, D. N., Toni, N., Schinder, A. F., Zhao, X., Lucassen, P. J., y Frisén, J. (2018). Human adult neurogenesis: evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell*, 23(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.004>
- Marques-Aleixo, I., Beleza, J., Sampaio, A., Stevanović, J., Coxito, P., Gonçalves, I., Ascensão, A., & Magalhães, J. (2021). Preventive and therapeutic potential of physical exercise in neurodegenerative diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 34(8), 674–693. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8075>
- McGreevy, KR, Tezanos, P., Ferreiro-Villar, I., Pallé, A., Moreno-Serrano, M., Esteve-Codina, A., ... y Trejo, JL (2019). Transmisión intergeneracional de los efectos

positivos del ejercicio físico sobre el cerebro y la cognición. *Actas de la Academia Nacional de Ciencias* , 116 (20), 10103-10112.

Nascimento, CMC, Varela, S., Ayan, C. y Cancela, JM (2016). Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Andaluza de Medicina Del Deporte* , 9 (1), 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.ramd.2015.02.003>

Nichol, K. E., Poon, W. W., Parachikova, A. I., Cribbs, D. H., Glabe, C. G., & Cotman, C. W. (2008). Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *Journal of Neuroinflammation*, 5, 13. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-5-13>

O'Callaghan, R. M., Griffin, E. W., & Kelly, A. M. (2009). Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus. *Hippocampus*, 19(10), 1019–1029. <https://doi.org/10.1002/hipo.20591>

Palleschi, L., Vetta, F., De Gennaro, E., Idone, G., Sottosanti, G., Gianni, W., & Marigliano, V. (1996). Effect of aerobic training on the cognitive performance of elderly patients with senile dementia of alzheimer type. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 22, 47–50. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(96\)86912-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(96)86912-3)

Pedersen, B. K. (2019). Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(7), 383–392. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>

Pedroso, R. V., Coelho, F. G. de M., Santos-Galduróz, R. F., Costa, J. L. R., Gobbi, S., & Stella, F. (2012). Balance, executive functions and falls in elderly with

Alzheimer's disease (AD): a longitudinal study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(2), 348–351. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.05.029>

Ramanan, V. K., & Saykin, A. J. (2013). Pathways to neurodegeneration: mechanistic insights from GWAS in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related disorders. *American Journal of Neurodegenerative Disease*, 2(3), 145–175.

Suttanon, P., Hill, K. D., Said, C. M., Williams, S. B., Byrne, K. N., LoGiudice, D., Lautenschlager, N. T., & Dodd, K. J. (2013). Feasibility, safety and preliminary evidence of the effectiveness of a home-based exercise programme for older people with Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 27(5), 427–438. <https://doi.org/10.1177/0269215512460877>

Tappen, R. M., Williams, C. L., Barry, C., & Disesa, D. (2002). Conversation Intervention with Alzheimer's Patients: Increasing the Relevance of Communication. *Clinical Gerontologist*, 24(3–4), 63–75. https://doi.org/10.1300/J018v24n03_06

Teri, L., McCurry, S. M., Buchner, D. M., Logsdon, R. G., LaCroix, A. Z., Kukull, W. A., Barlow, W. E., & Larson, E. B. (1998). Exercise and activity level in Alzheimer's disease: a potential treatment focus. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 35(4), 411–419.

Turró Garriga, O., López Pousa, S., Vilalta Franch, J., Turon Estrada, A., Pericot Nierga, I., Lozano Gallego, M., Hernández Ferrándiz, M., Soler Cors, O., Planas Pujol, X., Monserrat Vila, S., & Garre Olmo, J. (2010). Valor económico anual de la asistencia informal en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 51(04), 201. <https://doi.org/10.33588/rn.5104.2010117>

Vaughan, S., Wallis, M., Polit, D., Steele, M., Shum, D., & Morris, N. (2014). The effects of multimodal exercise on cognitive and physical functioning and brain-derived neurotrophic factor in older women: a randomised controlled trial. *Age and Ageing*, 43(5), 623–629. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu010>

Neurological disorders: public health challenges. (2008). *Archives of Neurology*, 65(1), 154. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2007.19>

Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., Lin, J. D., Greenberg, M. E., & Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, 18(5), 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>