

Universidad de Sevilla

4º Grado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte

Curso 2022/2023

TRABAJO DE FIN DE GRADO



**EFFECTOS DEL ENTRENAMIENTO DE FUERZA SOBRE
BIOMARCADORES DE LA FUNCIÓN NEURONAL EN
PERSONAS CON ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Tipología/Modalidad: Investigación en el ámbito de la
educación y/o formación

Autor: Marco Antonio Caldas Núñez

Tutor: Borja Sañudo Corrales

Departamento de Educación Física y Deporte

ÍNDICE

1. Introducción y justificación.....	2
2. Marco teórico.....	3
2.1. Enfermedades neurodegenerativas: descripción y tipos.....	3
2.2. Biomarcadores de la función neuronal y su relación con enfermedades neurodegenerativas.....	6
2.3. Manejo de las enfermedades neurodegenerativas.....	8
2.4. Características principales del entrenamiento de fuerza, beneficios asociados y justificación de su práctica.....	9
3. Problema del estudio.....	11
4. Métodos.....	12
4.1. Problema del estudio.....	12
4.2. Fuentes de información y búsqueda de estudios.....	12
4.3. Criterios de elegibilidad.....	13
4.4. Proceso de selección de estudios.....	13
5. Resultados.....	15
5.1. Características de las intervenciones.....	15
5.2. Volumen de entrenamiento.....	16
5.3. Intensidad de entrenamiento.....	17
5.4. Variabilidad en los biomarcadores de la función neuronal.....	17
6. Discusión.....	24
7. Limitaciones.....	27
8. Conclusión.....	28
9. Perspectivas de investigación.....	28
10. Referencias bibliográficas.....	30

Resumen

Objetivo: esta revisión sistemática se centró en analizar los efectos del entrenamiento de fuerza sobre biomarcadores de la función neuronal en personas con enfermedades neurodegenerativas.

Métodos: se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Web of Science, Scopus y Medline utilizando diversos descriptores agrupados en distintos apartados siguiendo la estrategia PICO: población (“neurodegenerative diseases”, “alzheimer”, “parkinson” y “amyotrophic lateral sclerosis”), intervención (“strength training”, “resistance training” y “resistance exercise”) y variables (“cognitive biomarkers”, “amyloid beta”, “alpha synuclein” y “BDNF”).

Resultados: se incluyeron un total de 10 estudios, 6 centrados en esclerosis múltiple, 3 en Parkinson y 1 en Alzheimer y todos los individuos realizaron entrenamiento de fuerza en las intervenciones; si bien, algunos de ellos realizaron intervenciones multicomponente.

Conclusión: el entrenamiento de fuerza con una duración de 8-24 semanas, una frecuencia de 2-3 sesiones a la semana, volúmenes de entrenamiento de 1 a 3 series de 8 a 15 repeticiones e intensidades moderadas-altas provocaron mejoras en diversos biomarcadores de la función cognitiva (BDNF, NT-3 Y NT-4/5, IGF-1 y relación theta/alfa) en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: enfermedades neurodegenerativas, biomarcadores de la función neuronal, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), entrenamiento de fuerza y entrenamiento de resistencia.

Abstract

Objective: this systematic review focused on analyzing the effects of strength training on biomarkers of neuronal function in people with neurodegenerative diseases.

Methods: in order to make this systematic review the following data bases were searched: PubMed, Web of Science, Scopus and Medline and the descriptors were grouped following the PICO strategy: population (“neurodegenerative diseases”, “alzheimer”, “parkinson” and “amyotrophic lateral sclerosis”), intervention (“strength training”, “resistance training” and “resistance exercise”) and outcomes (“cognitive biomarkers”, “amyloid beta”, “alpha synuclein” and “BDNF”).

Results: a total of 10 studies were included, 6 focused on multiple sclerosis, 3 on Parkinson’s disease and 1 on Alzheimer’s disease and individuals performed strength training in the interventions although some of these studies performed multicomponent training.

Conclusions: strength training programs of 8-12 weeks, 2-3 sessions per week, 1-3 sets of 8-15 repetitions and moderate-high intensities resulted in improvements in several biomarkers of cognitive function (BDNF, NT-3 Y NT-4/5, IGF-1 and theta/alpha ratio) in patients with neurodegenerative diseases.

Keywords: neurodegenerative diseases, biomarkers of neuronal function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), strength training and resistance training.

1. Introducción y justificación

Las enfermedades neurodegenerativas provocan efectos devastadores en el sistema nervioso, dando lugar a una disfunción cognitiva, conductual y motora progresiva en las personas que las padecen. Siguiendo la información aportada por Holtzman et al. (2015), se prevé que el número de personas afectadas y el coste de su atención se tripliquen en los próximos cuarenta años en ausencia de tratamientos efectivos que modifiquen la enfermedad, por lo que el desarrollo de una mejor comprensión y tratamiento de estas enfermedades se ha vuelto algo primordial. Existen algunos tratamientos útiles para tratar ciertas enfermedades como el Parkinson y la esclerosis múltiple, aunque no se ha demostrado la existencia de ningún tratamiento que retrase la aparición de estas enfermedades, y pocos han afectado significativamente a la progresión de la enfermedad (Holtzman et al., 2015). Por tanto, las limitaciones presentadas por estos tratamientos justifican la necesidad de explorar nuevos enfoques terapéuticos como el ejercicio físico y concretamente el entrenamiento de fuerza, en el cual nos centraremos en este trabajo.

El entrenamiento de fuerza aporta numerosos beneficios sobre nuestro cuerpo ya que se ha demostrado con evidencia científica que mejora el rendimiento físico, control del movimiento, velocidad de la marcha, independencia funcional y autoestima, entre otros factores (Wayne y Wescott, 2012). Además de estos beneficios mencionados, intervenciones como las de Norouzi et al. (2019) demostraron que el entrenamiento de resistencia muscular también produce mejoras a nivel cognitivo.

Debido a las características que presentan las diferentes enfermedades neurodegenerativas existentes, es fundamental la mejora de la función neuronal para mejorar su calidad de vida, y una de las formas de evaluar esta función es a través de la medida de biomarcadores, los cuales son indicadores medibles de estados biológicos normales y patogénicos, así como respuestas farmacológicas a la intervención terapéutica (Yau et al., 2016). Por lo tanto, estos biomarcadores pueden estar involucrados en la patología de las enfermedades neurodegenerativas y su modificación puede tener un efecto mejorado sobre la progresión de estas enfermedades.

Por todo lo expuesto anteriormente, el objetivo principal de este trabajo de fin de grado (TFG) es analizar los efectos del entrenamiento de fuerza sobre biomarcadores de la función neuronal en personas con enfermedades neurodegenerativas. A través de una revisión sistemática de la literatura científica, se pretende recopilar y analizar los estudios

existentes que evalúan la efectividad del entrenamiento de fuerza en distintas poblaciones de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

La justificación de este TFG radica en la importancia de profundizar en el conocimiento sobre el papel que tiene el entrenamiento de fuerza en la mejora de la función neuronal en personas con enfermedades neurodegenerativas, lo que puede ayudar a desmontar falsas creencias relacionadas con evitar la práctica de ejercicio físico en personas con este tipo de enfermedades, y pasar de una visión pasiva en la que se recomienda reposo a una activa en la que es primordial realizar ejercicio. Además, los resultados de esta revisión pueden proporcionar información relevante que ayude a la elaboración de programas de entrenamiento de fuerza más efectivos y personalizados para personas con enfermedades neurodegenerativas, contribuyendo de esta forma a mejorar la práctica clínica y a guiar futuras investigaciones en este campo.

2. Marco teórico

2.1. Enfermedades neurodegenerativas: descripción y tipos.

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan principalmente por la pérdida de neuronas, siendo algunas de las más comunes el Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Aunque actualmente existen diversos medicamentos aprobados para controlar estos trastornos, la gran mayoría de estos solo ayudan con los síntomas asociados debido a los efectos restrictivos de la barrera hematoencefálica, la cual mantiene cerca del 99% de todas las “sustancias extrañas” fuera del cerebro, convirtiéndose en una barrera real para tratar de manera exitosa estas enfermedades (Lampthey et al., 2022).

Según Lampthey et al. (2022), las enfermedades neurodegenerativas afectan a millones de personas en todo el mundo y, aunque la edad suele ser el factor de riesgo individual que más contribuye al desarrollo de estas, investigaciones recientes han revelado que la composición genética del individuo junto con factores ambientales puede contribuir igualmente al incremento del riesgo de contraer estas enfermedades.

Siguiendo a este autor, los trastornos neurodegenerativos afectan a múltiples facetas del funcionamiento humano debido a que el cerebro controla diversos aspectos de la función del cuerpo, y limitan la capacidad de llevar a cabo tareas básicas (habla, movimiento, equilibrio, estabilidad) y tareas complejas (funciones de la vejiga e intestinos, y habilidades cognitivas). La gran mayoría de estos trastornos progresan sin remisión,

aunque ciertos tratamientos pueden ayudar a mejorar los síntomas, aliviar el dolor si está presente y/o restaurar el equilibrio y la movilidad.

A continuación, se pasarán a describir algunas de las enfermedades neurodegenerativas más comunes, clasificándolas de la siguiente manera atendiendo a revisiones de diferentes autores (Holtzman et al., 2015 y Dugger y Dickson, 2017):

- Enfermedad de Alzheimer: es el tipo de enfermedad neurodegenerativa más común y frecuente en personas mayores, y se caracteriza por su irreversibilidad y progresiva pérdida funcional, cognitiva y conductual (De la Rosa et al., 2020). Además, estudios como el de Yesavage et al. (1993) han demostrado que esta enfermedad suele ir acompañada de diversos trastornos cerebrales como amnesia, agnosia, apraxia y afasia. Siguiendo a Akhondzadeh y Noroozian (2002), esta enfermedad produce la pérdida de sinapsis neuronales y daña sistemas de neurotransmisores necesarios para las funciones cerebrales, incluida la memoria, por ello el síntoma clínico más común en las fases iniciales de esta enfermedad es el deterioro de la memoria selectiva. Las regiones cerebrales más afectadas según estos autores suelen ser el hipocampo y la neocorteza, las cuales están asociadas con funciones cerebrales más complejas. Por último, existen otras manifestaciones clínicas adicionales que suelen aparecer precozmente como el deterioro de la función ejecutiva, el juicio y la resolución de problemas.
- Enfermedad de Parkinson: se trata de un trastorno neurológico progresivo que provoca temblores, rigidez muscular, inestabilidad al caminar y dificultades de equilibrio y coordinación (Lamprey et al., 2022). Según Kouli et al. (2018), la edad es considerada como el factor principal de esta enfermedad, aunque autores como Priyadarshi et al. (2001) consideran que existen otros factores que pueden contribuir a su desarrollo como el consumo excesivo de cafeína, el tabaquismo y la exposición a toxinas ambientales. En relación con la fisiopatología de esta enfermedad, el Parkinson produce atrofia de la corteza frontal, agrandamiento ventricular y pérdida de pigmentación en el locus coeruleus, lo que provoca la muerte de neuronas dopaminérgicas que contienen neuromelanina (Bartels y Leenders, 2009).
- Esclerosis Lateral Amiotrófica: es una enfermedad progresiva de las células nerviosas y la médula espinal, que provoca debilidad muscular y parálisis debido

a que las motoneuronas se van deteriorando gradualmente antes de morir y esto dificulta o impide la llegada de las señales al cerebro. La mayoría de los casos relacionados con esta enfermedad se caracterizan por mutaciones en cuatro genes (C9orf72, TARDBP, SOD1 y FUS) que codifican las proteínas implicadas en aspectos importantes de la función motora como la reparación de ADN, la homeostasis, la función mitocondrial y la función de las células gliales (Morris, 2015, Hardiman et al., 2017 y Wang et al., 2020).

- Esclerosis Múltiple: Doshi y Chataway (2016) la definen como una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central que causa una variedad heterogénea de síntomas debido a la afectación diferencial de los sistemas motor, sensorial, visual y autonómico. Entre las características presentes en esta enfermedad encontramos: el fenómeno de Uhthoff (empeoramiento de los síntomas de la enfermedad acompañado con un aumento de la temperatura corporal), el fenómeno de Lhermitte (sensación anormal de descarga eléctrica en la columna vertebral o en las extremidades al flexionar el cuello) y la inflamación del nervio óptico.
- Demencia con cuerpos de Lewy: es una enfermedad neurodegenerativa que abarca también la demencia por enfermedad de Parkinson y se trata de un trastorno cerebral degenerativo progresivo caracterizado por demencia, psicosis y rasgos del parkinsonismo. Los cuerpos de inclusión citoplasmáticos neuronales llamados cuerpos de Lewy localizados dentro del parénquima cerebral son característicos de esta enfermedad, y las mutaciones genéticas, las toxinas ambientales y el envejecimiento pueden provocar el mal plegamiento de la proteína alfa-sinucleína y su acumulación en cuerpos de Lewy a través del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (Lin y Truong, 2019).
- Enfermedad de Huntington: es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante y progresivo que provoca corea y distonía, incoordinación, deterioro cognitivo y dificultades de comportamiento. Es causado por una expansión repetida de trinucleótidos CAG en el gen de la huntingtina (HTT) en el cromosoma 4 (Walker, 2007).
- Atrofia Muscular Espinal: D'Amico et al. (2011) la definen como una enfermedad neuromuscular autosómica recesiva que se caracteriza por la degeneración de las motoneuronas alfa de la médula espinal, provocando debilidad muscular en los

músculos proximales de las extremidades e incluso parálisis. La causa de este trastorno se debe a mutaciones homocigóticas del gen de supervivencia de las motoneuronas 1 (SMN1). Esta enfermedad se clasifica clínicamente en cuatro fenotipos según la edad de aparición y la función motora alcanzada, y algunos de los síntomas manifestados por los pacientes que la padecen son: hipotonía, parálisis flácida, insuficiencia respiratoria, etc.

2.2. Biomarcadores de la función neuronal y su relación con enfermedades neurodegenerativas

Tal y como se describió en el apartado anterior, estas patologías llevan asociadas una disminución de la función neural que puede ser valorada por la expresión de diferentes biomarcadores, los cuales son indicadores medibles in vivo que permiten demostrar la presencia de un proceso patológico subyacente y la disfunción sináptica resultante y la neurodegeneración, incluso en las primeras etapas en las que se manifiesta la enfermedad. Por tanto, la medida de estos biomarcadores en personas con enfermedades neurodegenerativas es primordial para mejorar el trabajo de diagnóstico en la clínica, pero también para facilitar el desarrollo y seguimiento de terapias efectivas modificadoras de la enfermedad (Wicklund y Petersen, 2013 y Hansson, 2021).

Entre los distintos biomarcadores de la función neuronal que pueden ayudar a diagnosticar y predecir la progresión de diversas enfermedades neurodegenerativas, destacan los siguientes:

- Beta-amiloide ($A\beta$): es un péptido que se deriva de la proteína precursora amiloide transmembrana (APP), la cual se expresa en muchos tejidos y se concentra en las sinapsis neuronales. Por tanto, la descomposición amiloidogénica de APP produce péptidos beta-amiloides esenciales para diversos procesos neuronales tales como la excitabilidad de las células, plasticidad sináptica y neuroprotección. Por otro lado, la descomposición no amiloidogénica de APP es patológica ya que genera monómeros pegajosos no solubles $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$ que se agregan en placas en regiones cerebrales corticales y límbicas y con el tiempo acaban dando lugar a la enfermedad de Alzheimer (Hansson, 2021 y Sharma et al., 2022).
- Tau: son proteínas estructurales que se encuentran en las neuronas y se unen y estabilizan los microtúbulos en el axón fortaleciendo el esqueleto neuronal. En

situaciones patológicas, estas proteínas son hiperfosforiladas y como consecuencia se generan estructuras neuronales inestables que se van degradando progresivamente en ovillos neurofibrilares. Además, esta patología tau provoca déficits cognitivos y está asociada con la pérdida de materia gris, siendo un biomarcador útil para el diagnóstico precoz de Alzheimer (Sharma et al., 2022).

- Alfa-sinucleína: es una proteína presináptica que afecta a la liberación de vesículas sinápticas y al reciclaje en las terminales nerviosas. Además, al igual que la patología de tau, estas proteínas pueden autopropagarse a través de un mal plegamiento en las células del cerebro, contribuyendo de esta forma al desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Además, en la enfermedad de los cuerpos de Lewy, los agregados neuronales de alfa-sinucleína podrían comenzar en el bulbo olfatorio o en el núcleo dorsal del nervio vago y posteriormente extenderse a otras regiones cerebrales. (Hansson, 2021).
- Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF): es la neurotrofina más abundante y ampliamente distribuida en el sistema nervioso central, siendo esencial para la supervivencia y el crecimiento neuronal, así como otras neurotrofinas con secuencias y estructuras similares a BDNF tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF), la neurotrofina 3 (NT3) y las neurotrofinas 4 y 5 (NT4/5). Las cascadas de señalización iniciadas por BDNF y su receptor son los reguladores clave de la plasticidad sináptica y juegan un papel fundamental en el aprendizaje y formación de la memoria, por lo que las alteraciones en la producción de BDNF que dan lugar a fallas en estas cascadas de señalización pueden ocasionar diversos trastornos neurológicos, entre los que se encuentran la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple (Fairuz y Zakaria, 2022).
- Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1): es un factor neurotrófico secretado principalmente por el hígado que puede ser transportado fácilmente a través de las barreras hematoencefálica y sangre-líquido cefalorraquídeo. Este factor juega un papel fundamental en el cerebro, pues contribuye a la creación de nuevas neuronas y sinapsis promoviendo la neurogénesis y la sinaptogénesis del hipocampo durante el desarrollo postnatal (Yau et al., 2016). Por tanto, IGF-1 muestra un amplio perfil neuroprotector y la pérdida de la entrada de este factor

puede considerarse un determinante común de la neurodegeneración, especialmente en la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neurodegenerativas tal y como se demuestra en la revisión de Torres (2012).

2.3. Manejo de las enfermedades neurodegenerativas

Una vez descritos los distintos biomarcadores que pueden ser de utilidad para evaluar los efectos negativos asociados a las enfermedades neurodegenerativas, es importante hablar de las diversas estrategias que han sido empleadas para el tratamiento de estas patologías, pues atendiendo a la información aportada por Honig (2015), estas enfermedades representan una de las principales necesidades médicas y de salud pública no cubiertas y supondrán una carga cada vez mayor para el sistema sanitario a medida que las personas vivan más años debido a los avances médicos en otras enfermedades.

En relación con el tratamiento farmacológico, este puede ser definido como aquellos tratamientos diseñados para tratar los síntomas específicos de cada una de las enfermedades neurodegenerativas y existen varios que pueden ayudar a mejorar o aliviar los síntomas de estas patologías, tales como los mencionados por Paul et al. (2021): los inhibidores de la colinesterasa (medicamentos utilizados para tratar el Alzheimer que aumentan los niveles de acetilcolina en el cerebro), la memantina (medicamento que ha demostrado la ralentización del proceso de la enfermedad del Alzheimer reduciendo los síntomas de confusión y alucinaciones) y la levodopa (medicamento que se convierte en dopamina en el cerebro y ayuda a tratar los síntomas del Parkinson: temblor, rigidez muscular...), entre otros. Por otra parte, existen otro tipo de terapias que no implican el uso de medicamentos para tratar las enfermedades, las cuales hacen referencia al tratamiento no farmacológico y también pueden tener la capacidad de mejorar la calidad de vida de las personas afectadas por enfermedades neurodegenerativas tal y como han demostrado la terapia ocupacional (realización de tareas o actividades cotidianas), la terapia musical (utilizando la música para mejorar el estado de ánimo, reducir la ansiedad e incluso mejorar la función cognitiva) o la rehabilitación cognitiva a través de tareas que aborden diversas funciones cognitivas como la memoria, la atención, el lenguaje y la función cognitiva (Boongird et al., 2022).

Dentro de las terapias no farmacológicas se encuentra el ejercicio físico, el cual desempeña un papel fundamental en la salud cerebral, especialmente en la prevención y

el alivio del deterioro de la función cognitiva en personas con enfermedades neurodegenerativas tal y como ha sido reportado en la literatura, pues la realización de ejercicio físico provoca mejoras de la neurogénesis y sinaptogénesis, la remodelación dendrítica y la plasticidad sináptica según la información aportada por Yau et al. (2016) y Xu et al. (2021). Entre las distintas formas de ejercicio físico, el entrenamiento fuerza parece ser una gran opción para conseguir estas mejoras en la función cognitiva en personas que padezcan enfermedades neurodegenerativas, es por ello por lo que nos centraremos en este tipo de entrenamiento en el presente trabajo de fin de grado, el cual será descrito en el siguiente apartado. Si bien todas las formas de ejercicio físico podrían ser efectivas en este colectivo, existen diferentes barreras para su práctica tales como dificultades de movilidad, equilibrio y coordinación, pérdida progresiva de la fuerza muscular..., tal y como vimos en la descripción de cada una de las enfermedades neurodegenerativas (Lamprey et al., 2022).

2.4. Características principales del entrenamiento de fuerza, beneficios asociados y justificación de su práctica

El entrenamiento de fuerza o resistencia muscular consiste en vencer una determinada resistencia que puede ser proporcionada a través de diversos métodos como se verá continuación. Atendiendo a Brown (2007), en este tipo de entrenamiento existe una fase concéntrica en la que se produce un acortamiento de los músculos al producir fuerza para mover una determinada resistencia y una fase excéntrica en la que se produce un alargamiento de los músculos mientras producen fuerza debido a que la resistencia es mayor que la fuerza que producen los músculos. Además, también se puede hablar de una fase isométrica en la que no hay movimiento debido a que la fuerza producida por los músculos es igual a la resistencia.

Siguiendo a Brown (2007) y Suchomel et al. (2018), existen diversos métodos para entrenar la resistencia muscular, siendo los más comunes los siguientes:

- Ejercicios con el propio peso corporal: son ejercicios básicos en el entrenamiento de fuerza que suelen ser utilizados como progresión hacia movimientos más complejos o con cargas. Algunos de los ejercicios más habituales son: sentadillas, flexiones, dominadas y abdominales. Estos ejercicios aportan numerosas ventajas tales como la accesibilidad a los mismos, involucran múltiples grupos musculares y mejoran la fuerza relativa.

- Ejercicios con peso libre: en estos ejercicios suelen utilizarse como resistencias externas barras y mancuernas y también es considerado de “forma libre” ya que no hay una trayectoria establecida para el movimiento de la barra y esto debe ser controlado por el participante. Por tanto, la asistencia y apoyo proporcionados por los músculos del core son vitales a la hora de ejecutar este tipo de movimientos.
- Ejercicios con máquinas: son considerados de “forma fija”, pues la mayor parte del patrón de movimiento está dictaminado por la propia máquina. En estos ejercicios se suelen mover mayores cargas que en los de peso libre, ya que hay una menor necesidad de equilibrio y estabilidad, por lo que los músculos estabilizadores están menos involucrados debido a que las máquinas guían el movimiento.
- Ejercicios con bandas elásticas de resistencia: este tipo de ejercicios producen una resistencia que va de poca o ninguna a una resistencia cada vez más difícil a medida que las bandas se estiran hasta sus límites de longitud. Es fundamental la colocación de las bandas de resistencia a la hora de ejecutar los ejercicios, pues si no es así, poca o ninguna resistencia habrá durante los primeros 10-30 grados de un rango de movimiento.

Existen diversos parámetros o variables del entrenamiento de fuerza que definen la carga de entrenamiento, la cual se puede definir según González y Ribas (2002) como el conjunto de exigencias biológicas y psicológicas (carga real o interna) provocadas por las actividades de entrenamiento (carga propuesta o externa). El volumen y la intensidad de entrenamiento son dos de los parámetros más importantes a tener en cuenta a la hora de programar un entrenamiento de fuerza.

Atendiendo a Kraemer y Ratamess (2004), el volumen de entrenamiento se estima a través del número de series y repeticiones realizadas en las sesiones de entrenamiento correspondientes. A su vez, este volumen de entrenamiento debe programarse atendiendo al número de ejercicios, frecuencia de entrenamiento, objetivos establecidos, etc. Siguiendo a González y Ribas (2002), para valorar el efecto del volumen de entrenamiento es necesario determinar la intensidad, ya que son dos variables que siempre van a estar asociadas entre sí. Esta intensidad es entendida como el grado de esfuerzo desarrollado al ejecutar un ejercicio en cada unidad de acción, por lo que el carácter del esfuerzo es un término asociado a la intensidad, ya que constituye la relación entre el

grado de exigencia y las posibilidades actuales del sujeto en un momento determinado. Existen diversas formas de programar la intensidad tales como el peso, %1RM (Repetición Máxima), velocidad de ejecución, etc. Por último, otro de los términos asociados a la intensidad es la densidad de entrenamiento, es decir, la relación entre el trabajo total realizado y el tiempo empleado en ello, y esta a su vez viene determinada por el tiempo de descanso entre repeticiones, series, sesiones y ciclos completos de entrenamiento.

Es primordial la implementación del entrenamiento de fuerza para personas de todas las edades e incluso para poblaciones clínicas con algún tipo de enfermedad debido a la gran cantidad de beneficios que aporta, pues se ha demostrado que la prescripción de ejercicios de resistencia muscular reduce la grasa corporal y aumenta la tasa metabólica basal, disminuye la presión arterial y las demandas cardiovasculares para la actividad, mejora los perfiles lipídicos en sangre, la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina y reduce el riesgo de contraer distintas enfermedades. Además, atendiendo a las características individuales de la persona, es fundamental la individualización del entrenamiento de fuerza a través de la manipulación aguda de diversas variables como la intensidad (carga), el volumen (número de series y repeticiones), ejercicios seleccionados, el orden de los ejercicios, intervalos de descanso entre series, velocidad de contracción y frecuencia de entrenamiento. Alterar una o más de estas variables afecta significativamente las respuestas agudas y las adaptaciones fisiológicas posteriores al entrenamiento de fuerza (Kraemer et al., 2002).

Además, el entrenamiento de fuerza podría ser una gran opción para mejorar la función neuronal en personas con enfermedades neurodegenerativas porque es probable que pueda causar la liberación de ciertas proteínas consideradas biomarcadores efectivos de la función neuronal (BDNF e IGF-1), lo que está asociado a mejoras de la salud cerebral y cognitiva y de la calidad de vida de estas personas (Yau et al., 2016).

3. Problema del estudio

En relación con el problema del estudio, tal y como hemos visto en el marco teórico de este trabajo de fin de grado, las enfermedades neurodegenerativas suponen un impacto significativo en la calidad de vida de las personas que las padecen, debido a que provocan una pérdida progresiva de neuronas y una disminución en la función cognitiva y física, por lo que es necesario aplicar intervenciones que puedan ayudar a revertir o detener estos

efectos perjudiciales para la salud. Sin embargo, aunque existen diversos tratamientos que pueden ayudar a aliviar o tratar los síntomas, no existe cura para estas enfermedades y algunos de los tratamientos disponibles presentan limitaciones significativas, aunque es probable que el ejercicio físico, en concreto el entrenamiento de fuerza, pueda tener efectos positivos sobre diversos biomarcadores de la función neuronal, lo que puede ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen estas patologías, sin embargo, las evidencias son limitadas.

4. Métodos

4.1. Definición de la pregunta de investigación y objetivo

Una vez definido el problema del estudio, el entrenamiento de fuerza parece resultar efectivo, pero hay pocas evidencias, por lo que la pregunta de investigación diseñada para llevar a cabo esta revisión sistemática fue la siguiente: ¿Cuáles son los efectos del entrenamiento de fuerza sobre biomarcadores de la función neuronal en personas con enfermedades neurodegenerativas?

Esta pregunta fue diseñada teniendo en cuenta la población objeto de estudio, es decir, personas con algún tipo de enfermedad neurodegenerativa, tanto hombres como mujeres, independientemente de su edad. Además, al querer investigar los posibles efectos que puede tener el ejercicio físico sobre estas personas y de manera más específica el entrenamiento de fuerza, se tuvieron en cuenta biomarcadores cognitivos como las variables objeto de estudio, pues estos pueden aportar información valiosa y objetiva sobre el progreso de enfermedades neurodegenerativas.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo de fin de grado es analizar los efectos del entrenamiento de fuerza sobre biomarcadores de la función neuronal en personas con enfermedades neurodegenerativas mediante una revisión sistemática de la literatura científica, recopilando y analizando los estudios existentes que evalúan la efectividad de este tipo de entrenamiento en distintas poblaciones de pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

4.2. Fuentes de información y búsqueda de estudios

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Web of Science, Scopus y Medline utilizando diversos descriptores de búsqueda que se agruparon en distintos

apartados siguiendo la estrategia PICO: población (“neurodegenerative diseases”, “alzheimer”, “parkinson” y “amyotrophic lateral sclerosis”), intervención (“strength training”, “resistance training” y “resistance exercise”) y variables (“cognitive biomarkers”, “amyloid beta”, “alpha synuclein” y “BDNF”). Para llevar a cabo las búsquedas en cada una de las bases de datos anteriormente mencionadas, estos descriptores se combinaron de la siguiente manera: ((strength training) OR (resistance training) OR (resistance exercise)) AND ((neurodegenerative diseases) OR (alzheimer) OR (parkinson) OR (amyotrophic lateral sclerosis)) AND ((cognitive biomarkers) OR (amyloid beta) OR (alpha synuclein) OR (BDNF)).

4.3. Criterios de elegibilidad

A continuación, se describirán cada uno de los criterios de elegibilidad establecidos basándonos en la revisión sistemática llevada a cabo por Ruiz et al. (2021), la cual se centró en los efectos que provocaba el ejercicio físico sobre los niveles plasmáticos de BDNF en personas con enfermedades neurodegenerativas, aunque en nuestro caso nos centramos específicamente en el entrenamiento de fuerza y en un mayor número de biomarcadores, por lo que se añadieron y modificaron ciertos criterios de inclusión y exclusión en base a ello.

Los criterios de inclusión establecidos para la selección de estudios de esta revisión sistemática fueron: hombres y mujeres diagnosticados con alguna enfermedad neurodegenerativa. Por otro lado, fueron excluidos aquellos estudios (i) no desarrollados en humanos, (ii) personas sanas o (iii) con otro tipo de enfermedad que no fuese neurodegenerativa, (iv) que no incluyeran al menos una variable de deterioro cognitivo (biomarcadores neuronales) como resultados, (v) que no especificaran el tipo de entrenamiento realizado o (vi) que no concretasen el entrenamiento de fuerza llevado a cabo. Finalmente, (vii) revisiones sistemáticas o estudios no disponibles a texto completo, fueron excluidos.

4.4. Proceso de selección de estudios

Se utilizó la aplicación web colaborativa Rayyan para llevar a cabo el proceso de selección de estudios una vez que se completaron las búsquedas en cada una de las bases de datos correspondientes utilizando la combinación de descriptores expuesta anteriormente. En un principio, se identificaron un total de 1924 artículos, de los cuáles se descartaron 577 por estar duplicados, 1277 por título, es decir, no estaban relacionados con el tema

principal que abarca esta revisión, y una vez que se completó este proceso, se comenzaron a descartar los artículos siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Al analizar los 70 artículos restantes, 33 fueron excluidos debido a que no incluían biomarcadores de la función cognitiva en los resultados, 18 por incluir participantes sanos o con enfermedades no neurodegenerativas, 6 en los que se aplicaban entrenamientos que no eran de fuerza y 3 revisiones sistemáticas. Finalmente, 10 estudios cumplieron con todos los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en esta revisión. En la figura 1 se encuentra detallado todo este proceso de selección de estudios en un diagrama de flujo.

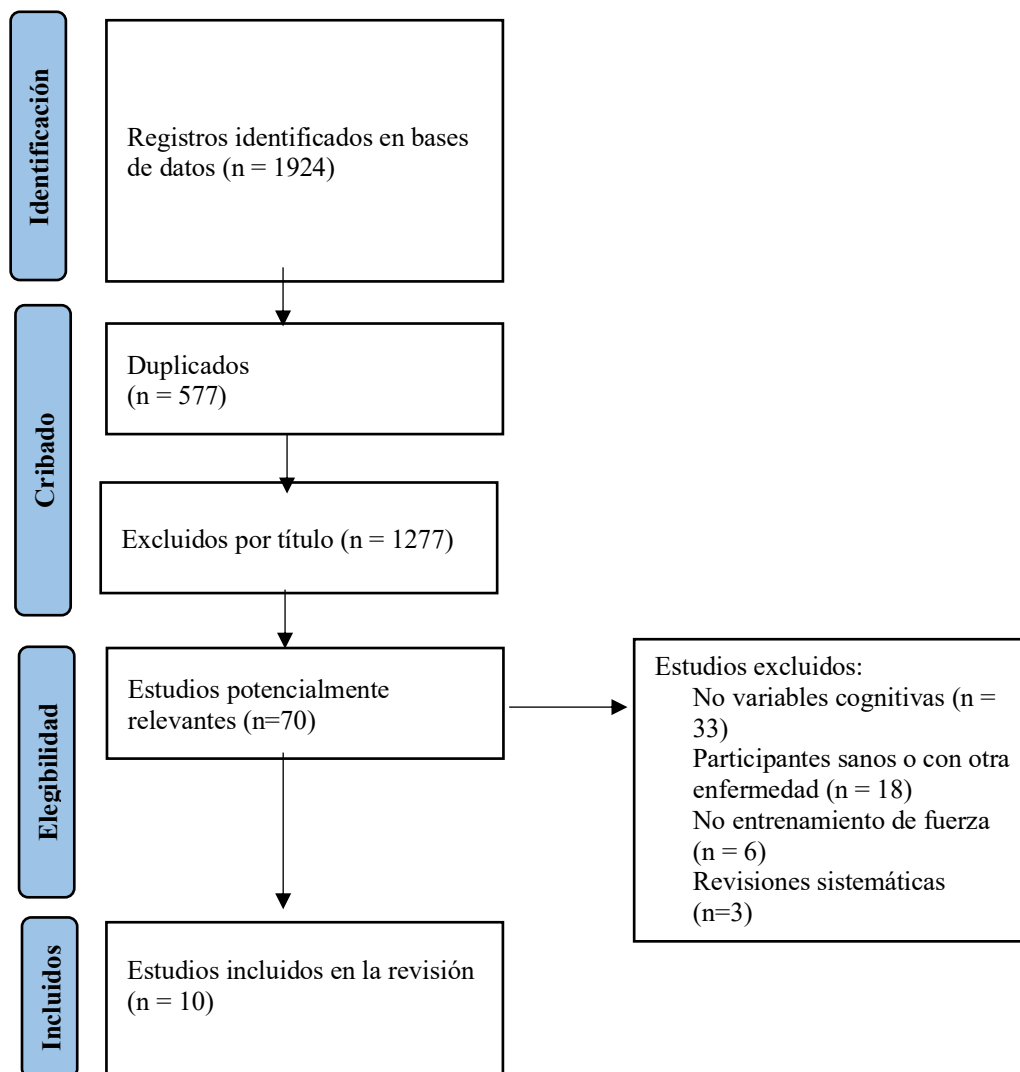


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios.

5. Resultados

Esta revisión sistemática incluyó un total de 10 estudios basados en intervenciones que cumplieron con todos los criterios de elegibilidad, es decir, aplicaron el entrenamiento de fuerza o el entrenamiento de fuerza combinado con otros tipos de entrenamientos en personas que padecían algún tipo de enfermedad neurodegenerativa y se analizaron biomarcadores de la función neuronal en los resultados de estas intervenciones para determinar el progreso de la enfermedad durante las semanas en las que se aplicó el entrenamiento. En relación con los participantes incluidos en estas intervenciones, 6 de los estudios se realizaron en personas diagnosticadas con esclerosis múltiple (Wens et al., 2016, Khademosharie et al., 2018, Ozkul et al., 2018, Jorgensen et al., 2019, Abbaspoor et al., 2020 y Banitalebi et al., 2020), 3 en Parkinson (Sajatovic et al., 2017, Landers et al., 2019 y O'Callaghan et al., 2019) y 1 en Alzheimer (Parvin et al., 2020), la muestra total fue de 353 participantes y el rango de edad de estos fue de 18 a 86 años (Tabla 1).

5.1. Características de las intervenciones

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática aplicaron el entrenamiento de fuerza como intervención, sin embargo, algunas intervenciones complementaron el entrenamiento de fuerza con el entrenamiento aeróbico en cada una de las sesiones desarrolladas (Wens et al., 2016, Ozkul et al., 2018 y O'Callaghan et al., 2019), otras utilizaron el entrenamiento combinado, que consistía en entrenar diversas capacidades físicas como fuerza, resistencia aeróbica, equilibrio y flexibilidad (Sajatovic et al., 2017, Khademosharie et al., 2018, Landers et al., 2019, Abbaspoor et al., 2020, Banitalebi et al., 2020 y Parvin et al., 2020), y solo uno de los estudios incluidos llevó a cabo una intervención en la que únicamente se aplicó el entrenamiento de fuerza (Jorgensen et al., 2019). Además, a diferencia del resto de estudios, en la intervención llevada a cabo por Parvin et al. (2020) se incluyeron actividades cerebrales simples y cognitivas que se realizaron de manera simultánea con los ejercicios de resistencia muscular.

En cuanto a los tipos de ejercicios incluidos en los entrenamientos de fuerza, los estudios de Wens et al. (2016), Sajatovic et al. (2017), Khademosharie et al. (2018), Jorgensen et al. (2019) Landers et al. (2019), O'Callaghan et al. (2019), Banitalebi et al. (2020) y Parvin et al. (2020) utilizaron el levantamiento de pesas y máquinas de musculación para la realización de ejercicios tanto multiarticulares como monoarticulares, trabajando la parte superior e inferior del cuerpo, siendo los ejercicios más comunes: bench press, chest

press, butterfly curls, seated row, lat pull-down, crunches, biceps curl, tricep extension, lateral arm raises, squat, leg extension, leg press y hamstring curl. Sin embargo, Ozkul et al. (2018) llevaron a cabo una intervención en la que se utilizaron otro tipo de ejercicios de resistencia muscular, ya que aplicaron el entrenamiento de pilates en los participantes utilizando como material de entrenamiento bandas elásticas de resistencia y fit balls (double-leg stretch, one leg circle, shoulder bridge, the hundreds, chest lift, modified push-up...). Abbaspoor et al. (2020) también incluyeron ejercicios con bandas de resistencia (ejercicios de flexión de bíceps, tríceps y músculos del muslo) sumado a otros dos modos de entrenamiento: entrenamiento en suspensión con TRX (rowing, squat, lung y sit-ups) y entrenamiento con el propio peso corporal en el que se realizaron ejercicios que consistieron en movimientos activos y pasivos para fortalecer y mejorar el equilibrio de brazos, piernas, y tronco.

Con respecto a la distribución de los ejercicios en cada una de las sesiones, en las intervenciones realizadas por O'Callaghan et al. (2019) y Parvin et al. (2020) se organizaron por estaciones de forma semicircular a modo de circuito, de tal forma que cada vez que se completaba un ejercicio en una determinada estación de trabajo se pasaba al siguiente, a diferencia de las intervenciones del resto de estudios en las que se pasaba al siguiente ejercicio una vez que se completaban el número de series establecidas.

5.2. Volumen de entrenamiento

La duración de los entrenamientos de los estudios seleccionados variaba de 8 a 24 semanas y todos utilizaron una frecuencia de entrenamiento de 2-3 sesiones a la semana. En lo que respecta al número de repeticiones, el rango de repeticiones más común fue de 8 a 15 repeticiones, aunque en la intervención de Ozkul et al. (2018) se ejecutaron 20 repeticiones por ejercicio, superando este rango repetido en la mayoría de los estudios. El número de series presentaba una mayor variabilidad entre las distintas intervenciones, pues Wens et al. (2016), Khademosharie et al. (2018) y Abbaspoor et al. (2020) establecieron 1-2 series por ejercicio, aunque hubo una progresión en la que se produjo un aumento de 1 a 4 series a lo largo de las semanas en la intervención de Wens et al. (2016). El resto de las intervenciones emplearon de 3 series por ejercicio (Khademosharie et al., 2018, Jorgensen et al., 2019, Landers et al., 2019 y Banitalebi et al., 2020) y algunas de estas aumentaron hasta 4 y 5 series. El tiempo de descanso establecido entre series y ejercicios solía ir de 2 a 3 minutos en la mayoría de los entrenamientos realizados. En los

estudios en los que los ejercicios fueron organizados por estaciones a modo de circuito, se fue aumentando el volumen a través del aumento del número de estaciones a lo largo de las semanas, pasando de 2 a 6 estaciones y 15 segundos de duración por ejercicio en la intervención llevada a cabo por Parvin et al. (2020), y en el estudio de O'Callaghan et al. (2019) el grupo de HIIT aumentó de 4 a 6 estaciones con una duración de 45 segundos por ejercicio (4 repeticiones) y se mantuvo en 6 estaciones de 2 minutos por ejercicio de en el grupo de entrenamiento continuo.

5.3. Intensidad de entrenamiento

Se emplearon diferentes formas para medir la intensidad de entrenamiento, ya que Wens et al. (2016) y Abbaspoor et al. (2020) utilizaron la escala de Borg 6-20 de esfuerzo percibido (RPE) y establecieron una intensidad moderada de 12 a 16 puntos, aunque se comenzó con una intensidad algo más ligera (10-13) en la intervención realizada por Abbaspoor et al. (2020). Otros estudios utilizaron el porcentaje de la RM para determinar la intensidad, tales como Khademosharie et al. (2018), Landers et al. (2019) y Banitalebi et al. (2020), los cuales comenzaban con un 40-50% de la RM y progresaban a lo largo de las semanas hasta llegar al 70-80% de la RM. O'Callaghan et al. (2019) determinaron la intensidad por el porcentaje de frecuencia cardíaca máxima, estableciendo un 60-80% de la FC máx (Frecuencia Cardíaca Máxima) para el grupo de entrenamiento continuo y un 85% de la FC máx para el grupo de HIIT (High Intensity Interval Training), y los estudios que incluyeron entrenamientos con bandas elásticas aumentaron la intensidad a través del incremento gradual en la resistencia de estas (Sajatovic et al., 2017, Ozkul et al., 2018 y Abbaspoor et al., 2020).

5.4. Variabilidad en los biomarcadores de la función neuronal

El biomarcador que más se midió en todos los estudios incluidos fue el BDNF mediante el test ELISA, una prueba serológica que se utilizó para detectar y medir distintos biomarcadores en la sangre, exceptuando el estudio de Parvin et al. (2020), cuya intervención incluyó como resultados las variaciones en el porcentaje de la frecuencia media en reposo de la oscilación cerebral en la región occipital y la relación entre las ondas cerebrales theta y alpha. Otros biomarcadores cognitivos, además de los mencionados, que se midieron en algunos de estos estudios fueron el NGF en la intervención realizada por Khademosharie et al. (2018), y NT-3 y NT-4/5 en la intervención llevada a cabo por Banitalebi et al. (2020).

En relación con los cambios producidos en los niveles plasmáticos de los biomarcadores mencionados anteriormente, hubo un aumento significativo de los niveles de BDNF en los grupos de participantes que completaron la intervención de entrenamiento correspondiente en los estudios de Wens et al. (2016), Sajatovic et al. (2017), Ozkul et al. (2018), Landers et al. (2019), O'Callaghan et al. (2019) y Banitalebi et al. (2020), aplicando en todos estos el entrenamiento combinado de diversas capacidades (fuerza, resistencia aeróbica, equilibrio, flexibilidad), mientras que en los grupos de control en los que los participantes no realizaron ningún tipo de actividad física los niveles plasmáticos de BDNF se mantuvieron o disminuyeron tras la finalización del estudio.

Con respecto al resto de biomarcadores, tampoco se encontraron cambios significativos en los niveles de NGF en el estudio de Khademosharie et al. (2018), aunque sí hubo un aumento significativo de las neurotrofinas en la intervención llevada a cabo por Banitalebi et al. (2020) en el grupo de entrenamiento en comparación con el grupo de control.

Tabla 1*Principales características de los estudios seleccionados*

Autor y fecha	Muestra (n)	Edad (rango)	Duración	Intervención (ejercicios)	Series/reps	Tiempo de descanso	Intensidad	Resultados
Abbaspoor et al., 2020	20 mujeres con EM GE (n = 10) GC (n = 10)	27-44 años	8 semanas	GE: 3 sesiones a la semana centradas en un entrenamiento combinado funcional. El entrenamiento de resistencia consistió en: bandas elásticas, entrenamiento en suspensión con TRX (rowing, squat, lung y sit-ups) y entrenamiento con el propio peso corporal (movimientos activos y pasivos para fortalecer y mejorar el equilibrio de brazos, piernas, y tronco).	1 serie de 8-10 reps las dos primeras semanas y las dos siguientes aumentaron a 12-14 reps. Las dos semanas siguientes 2 series de 8-10 reps y las dos últimas aumentaron a 12-14 reps.	1-2 minutos	La intensidad del programa de entrenamiento combinado se controló utilizando la escala de Borg 6-20 de esfuerzo percibido (RPE), con una RPE de ligera a moderada (10-13) las primeras cuatro semanas y de moderada a alta (13-16) las cuatro últimas.	No hubo diferencias significativas en los niveles de BDNF entre grupos, pero se produjo un incremento de los niveles de IGF-1 en el grupo que completó el entrenamiento.
Banitalebi et al., 2020	94 mujeres con EM GE (n = 47) GC (n = 47)	18-50 años	12 semanas	GE: 3 sesiones a la semana de entrenamiento combinado con una duración por sesión de 100 minutos. El entrenamiento de resistencia se incluía en la parte principal de cada sesión y los ejercicios que se realizaron fueron: bíceps curl, triceps extension, bench press, seated row.	3 series de 12 reps	No especificado	La intensidad fue incrementándose gradualmente del 40 al 70% de la RM.	Aumento de los niveles de BDNF, NT-3 y NT-4/5 en el grupo que completó la intervención de entrenamiento en comparación con el grupo de control que no realizó ningún tipo de actividad física.

Jorgensen et al., 2019	30 sujetos con EM (22 hombres y 8 mujeres) GE (n = 16) GC (n = 14)	37-51 años	24 semanas	GE: 2 sesiones a la semana de entrenamiento de resistencia que consistieron en 4 ejercicios para la parte inferior del cuerpo (leg press, hip flexión, leg extension y hamstring curl) y 2 ejercicios para la parte superior (cable put down y cable triceps extension.	3-5 series de 6-15 reps	2-3 minutos	La intensidad progresó de 10 repeticiones a 15 RM en las primeras semanas hasta 6 repeticiones a 6RM en las últimas semanas.	No hubo cambios en los niveles plasmáticos agudos y crónicos de BDNF ni de S1P en ninguno de los dos grupos tras el periodo de intervención de 24 semanas, a diferencia de otras variables que se midieron en el estudio (actividad neuromuscular y fuerza muscular).
Khademos harie et al., 2018	24 mujeres con EM GE (n = 12) GC (n = 12)	20-50 años	12 semanas	GE: 3 sesiones a la semana (2 sesiones enfocadas al entrenamiento de resistencia y 1 al entrenamiento aeróbico). Los ejercicios incluidos fueron: leg press, bench press, bíceps curl, knee extension y flexion, shoulders, leg dorsiflexion y plantar flexion.	2-4 series de 8-14 reps	3-4 minutos	La intensidad del entrenamiento de resistencia fue incrementándose gradualmente del 60 hasta el 80% de la RM.	No se encontraron cambios significativos en los niveles de BDNF y NGF tras completar las 12 semanas de entrenamiento, a diferencia de otras variables como el porcentaje de grasa corporal.
Landers et al., 2019	27 sujetos con Parkinson (19 hombres y 8 mujeres) GE alta intensidad (n = 14) GE baja intensidad (n = 13)	53-76 años	8 semanas	GE alta intensidad: 3 sesiones a la semana de entrenamiento multimodal. Los ejercicios que se realizaron fueron: bench press, lat pull-down, crunches, bicep curls, leg press, squats y hip abduction/adduction. GE baja intensidad: 3 sesiones a la semana de un programa de entrenamiento de baja intensidad basado en una modificación del Fitness Counts Exercise Program (FCEP). Se	GE alta intensidad: 3 series de 8-14 reps GE baja intensidad: 1 serie de 10-15 reps	No especificado	GE alta intensidad: La intensidad progresó a lo largo de las semanas del 50% al 80% de la RM. GE baja intensidad: 50% de la RM.	El BDNF plasmático incrementó significativamente en ambos grupos sin diferencias significativas entre estos, pero se produjo un retorno a los niveles iniciales en 6 meses de seguimiento después de finalizar las intervenciones.

				realizaron los mismos ejercicios que el grupo de alta intensidad. *Eventos adversos: dolor, pero en todos los casos se consideraron leves y se resolvieron sin tratamiento. También hubo un par de episodios de mareo que se resolvieron con reposo.				
O'Callaghan et al., 2019	44 sujetos con Parkinson (26 hombres y 18 mujeres) GE continuo (n = 13) GC (n = 14) GE HIIT (n = 17)	50-86 años	12 semanas	GE continuo: entrenamiento continuo de intensidad moderada de 3 sesiones a la semana que combinó ejercicios de resistencia muscular (up right rowing, lateral arm raises, triceps kick-backs, chest stretch a 90° y bicep curls). GE HIIT: este grupo completó un entrenamiento de alta intensidad de 3 sesiones a la semana en el que se incluyeron ejercicios de resistencia: power clean and press, step and press, squat, pull-down to squat, high pull y bent over row.	GE continuo: 6 estaciones x 2 min = 12 min GE HIIT: 4 repeticiones x 4-6 estaciones x 45 segundos de trabajo	GE continuo: no especificado o GE HIIT: 15 segundos de descanso entre ejercicios y 3 minutos de recuperación entre vueltas	GE continuo: 60-80% FC máx GE HIIT: 85% FC máx	Aumento significativo de los niveles de BDNF desde la primera a la última sesión en el grupo que completó la intervención de HIIT, pero no en el grupo de intensidad moderada, pues en este grupo solo 6 de los 13 participantes mostraron un aumento de los niveles de BDNF mientras que en el grupo de HIIT incrementó en 14 de 17 sujetos.
Ozkul et al., 2018	36 sujetos con EM (8 hombres y 28 mujeres) GE (n = 18) GC (n = 18)	26-44 años	8 semanas	GE: 2 sesiones a la semana de entrenamiento combinado de pilates y entrenamiento aeróbico. El entrenamiento de pilates incluía ejercicios con fit ball y ejercicios de resistencia con bandas elásticas (single-leg stretch, double-leg stretch, one leg circle, shoulder bridge, the	1 serie de 10-20 reps	No especificado	La resistencia de las bandas elásticas fue incrementándose gradualmente.	Incremento en los niveles séricos de BDNF en el grupo que completó la intervención de entrenamiento combinado de 8 semanas.

				hundreds, chest lift, oblique chest lift, heels together toes apart, side band, clam, arm opening, cobra, breast stroke, swimming, four point kneeling, modified push-up y plank). La duración de cada sesión fue de unos 60 minutos.				
Parvin et al., 2020	26 sujetos con Alzheimer GE (n = 13) GC (n = 13)	58-76 años	12 semanas	GE: 2 sesiones a la semana enfocadas al entrenamiento de doble tarea en el que se incluyeron ejercicios de resistencia y actividades cerebrales simples. Los ejercicios realizados fueron: butterfly curls, Hercules curls, knee raises, hand raises y bíceps curls.	2-6 estaciones x 15 segundos de trabajo	No especificado	Los ejercicios cambiaron cada tres sesiones completadas y se volvieron más intensos (no especificaron una medida de intensidad).	En el grupo de entrenamiento el porcentaje de frecuencia media en reposo de la oscilación cerebral en la región occipital aumentó significativamente y hubo una reducción de la relación theta/alpha, lo que se asocia con una mejora del procesamiento cognitivo.
Sajatovic et al., 2017	30 sujetos con Parkinson (19 hombres y 11 mujeres) GE supervisado (n = 15) GE autogestión (n = 15)	53-83 años	24 semanas	GE supervisado: 3 sesiones a la semana de entrenamiento de resistencia, aeróbico y de flexibilidad. En las primeras 12 semanas se utilizaron bandas de resistencia. Las 12 semanas siguientes se realizaron ejercicios multiarticulares en máquinas de pesas (chest press, lat-pull down, leg press, leg extension...) o ejercicios con bandas de resistencia. GE autogestión: se les pidió a los participantes que se	1 serie de 12-15 reps	No especificado	En los ejercicios con bandas elásticas se fue incrementando la resistencia de estas gradualmente. En cuanto a los ejercicios de musculación se estableció un 55-67% de la RM.	Aumentos significativos del BDNF plasmático en ambos grupos sin diferencias significativas entre estos, correspondiente a las primeras 12 semanas de entrenamiento. A las 24 semanas de entrenamiento el BDNF seguía siendo significativamente mayor que los valores

				ejercitaran durante al menos 3 días a la semana y se les proporcionó una serie de instrucciones para que cumplieran con el mismo programa de ejercicios que el otro grupo.			iniciales, pero los valores disminuyeron en comparación con los datos de las primeras 12 semanas.
Wens et al., 2016	22 sujetos con EM (8 hombres y 14 mujeres) GE (n = 15) GC (n = 7)	41-45 años	24 semanas	GE: entrenamiento combinado con una frecuencia de 5 sesiones cada 2 semanas. El entrenamiento de fuerza incluyó los siguientes ejercicios: leg press, leg curl, leg extension, vertical traction, arm curl y chest press. Los ejercicios de miembros inferiores fueron ejecutados unilateralmente. La duración de las sesiones aumentó de 45 minutos a 75 minutos.	1-4 series de 10-15 reps	No especificado.	Todos los ejercicios fueron realizados a una intensidad correspondiente a 12-14 grados en la escala de Borg (RPE) de 20 puntos y se ajustaron a la frecuencia cardíaca individual y grado de discapacidad. Las concentraciones de BDNF aumentaron en el grupo que completó la intervención mientras que disminuyeron en el grupo de control que no realizó ningún tipo de entrenamiento.

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; EM: esclerosis múltiple; FC máx: frecuencia cardíaca máxima; GC: grupo de control; GE: grupo de entrenamiento; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; NGF: factor de crecimiento nervioso; NT: neurotrofina; reps: repeticiones; RM: Repetición Máxima; S1P: esfingosina-1-fosfato; reps: repeticiones

6. Discusión

Este trabajo de fin de grado tuvo como objetivo principal analizar los efectos que puede tener el entrenamiento de fuerza sobre distintos biomarcadores de la función neuronal en personas diagnosticadas con alguna enfermedad neurodegenerativa. Los resultados de esta revisión sistemática mostraron cambios en diversos biomarcadores de la función neuronal que pueden considerarse beneficiosos tras finalizar intervenciones en las que se completaron entrenamientos de fuerza combinados con otros tipos de entrenamientos (resistencia aeróbica, equilibrio y flexibilidad). Estos cambios se produjeron mayoritariamente en los niveles plasmáticos de BDNF, produciéndose un incremento de este factor en la mayoría de los estudios seleccionados (Wens et al., 2016, Sajatovic et al., 2017, Ozkul et al., 2018, Landers et al., 2019, O'Callaghan et al., 2019 y Banitalebi et al., 2020), en los que participaron personas diagnosticadas con enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y esclerosis múltiple). En estos estudios los participantes presentaban niveles bajos de este biomarcador debido a su condición, por lo que estos incrementos pueden estar asociados con mejoras para la salud, ya que esta proteína juega un papel fundamental en el crecimiento, supervivencia y plasticidad de las células nerviosas (Fairuz y Zakaria, 2022). También se produjeron cambios en otros biomarcadores de la función neuronal al completar los periodos de entrenamiento, entre los que se encuentran IGF-1, NGF, NT-3 y NT-4/5, los cuales fueron analizados en las intervenciones realizadas por Khademosharie et al. (2018), Abbaspoor et al. (2020), Banitalebi et al. (2020) y Parvin et al. (2020).

Los aumentos que se produjeron en los niveles plasmáticos de BDNF en las intervenciones mencionadas anteriormente fueron con intensidades de entrenamiento que iban de un 40 a un 80% de la RM, llevando a cabo un incremento gradual de estos porcentajes a lo largo de las semanas de duración del programa de entrenamiento y empleando un número de series de 1 a 3 y un rango de repeticiones de 8 a 15 (Sajatovic et al., 2017, Landers et al., 2019 y Banitalebi et al., 2020). Otros estudios utilizaron medidas diferentes al porcentaje de la RM para establecer la intensidad de entrenamiento al combinar el entrenamiento de fuerza con otro tipo de entrenamientos (resistencia aeróbica), como el porcentaje de la FC máx en el estudio de O'Callaghan et al. (2019), en el cual aumentaron los niveles séricos de BDNF al completar una intervención de HIIT con intensidades del 85% de la FC máx completando un circuito organizado por estaciones y estableciendo tiempos de trabajo por cada una de estas, mientras que estudios como los de Wens et al. (2016) también consiguieron estos cambios positivos en

los biomarcadores al utilizar intensidades moderadas de 12-14 puntos en la escala de Borg (RPE) y un número de series y repeticiones similar al de los estudios que establecieron el porcentaje de la RM como medida de intensidad. Por tanto, el entrenamiento de fuerza parece tener efectos positivos sobre BDNF cuando es combinado con el entrenamiento aeróbico. Todos estos estudios mencionados llevaron a cabo intervenciones con una duración de 8-12 semanas, exceptuando las intervenciones realizadas por Wens et al. (2016) y Sajatovic et al. (2017) que prolongaron la duración de los entrenamientos hasta 24 semanas, pero todos obtuvieron incrementos en el biomarcador BDNF, por lo que parece ser que a partir de las 8 semanas de entrenamiento pueden observarse mejoras significativas en este biomarcador.

A pesar de los cambios positivos inducidos en los niveles plasmáticos de BDNF, hubo estudios como el de Abbaspoor et al. (2020) que utilizaron intensidades similares en la escala de Borg (10-16 puntos) a las de Wens et al. (2016), pero no obtuvieron cambios significativos en este biomarcador, lo que puede deberse al corto periodo de tiempo que duró la intervención de entrenamiento (8 semanas) en comparación con las 24 semanas de duración de este último estudio, pues puede que ese periodo de tiempo no sea suficiente para obtener resultados significativos y positivos en los niveles séricos de BDNF. Sin embargo, sí que se produjeron incrementos en los niveles de IGF-1 en la intervención de Abbaspoor et al. (2020) a pesar de su corta duración, siendo esta proteína otro biomarcador útil para medir en pacientes con enfermedades neurodegenerativas debido a su gran perfil neuroprotector y puede que su mejora esté asociada a intervenciones de una menor duración, pero con intensidades de entrenamiento moderadas-altas, en comparación con BDNF, que puede que necesite de intervenciones de una duración algo mayor para producir incrementos en este biomarcador e intensidades similares. Además, tampoco hubo cambios en los niveles de BDNF tras completar las intervenciones de entrenamiento en los estudios de Khademosharie et al. (2018) y Jorgensen et al. (2019), los cuales utilizaron duraciones e intensidades de entrenamiento similares a las intervenciones que consiguieron inducir cambios en los niveles séricos del biomarcador mencionado, pero utilizaron un volumen de entrenamiento algo mayor (4-5 series). No obstante, estos dos últimos estudios sí que consiguieron inducir cambios positivos en los grupos que completaron las intervenciones de entrenamiento en otras variables que se midieron: actividad neuromuscular, fuerza muscular, porcentaje de grasa corporal, etc. Cabe destacar que en la intervención de Khademosharie et al. (2018), se midió NGF como otro biomarcador útil, pero al igual que BDNF, no se produjeron cambios significativos en esta proteína.

En relación con el resto de los biomarcadores, al igual que con los niveles séricos de BDNF, se produjeron incrementos en los niveles de NT-3 y NT-4/5 en el estudio llevado a cabo por Banitalebi et al. (2020), quienes emplearon en el entrenamiento de fuerza intensidades que progresaron del 40 al 70% de la RM a lo largo de la intervención y volúmenes de 3 series de 12 repeticiones con una duración de unas 12 semanas, características de entrenamiento similares a las de las intervenciones que consiguieron incrementar los niveles plasmáticos de BDNF. En la intervención llevada a cabo por Parvin et al. (2020) basada en el entrenamiento de doble tarea (entrenamiento de fuerza + actividades cognitivas) se analizaron otro tipo de biomarcadores distintos a los mencionados anteriormente, biomarcadores de imagen (relación theta/alfa) que pueden resultar útiles para evaluar la actividad cerebral y trastornos neurológicos como el Alzheimer en este caso, siendo el único de los artículos incluidos en esta revisión que se centra en esta enfermedad. Utilizando una estructura de entrenamiento similar a la intervención realizada por O'Callaghan et al. (2019), es decir, organizando los ejercicios incluidos en el entrenamiento de fuerza por estaciones y tiempo de trabajo, también consiguieron mejoras en los biomarcadores que analizaron, pues hubo una reducción de la relación theta/alfa y un aumento en el porcentaje de la frecuencia media en reposo de la oscilación cerebral, lo que está asociado a una mejora del procesamiento cognitivo en los sujetos diagnosticados con Alzheimer que participaron en el estudio. Sin embargo, Parvin et al. (2020) establecieron un menor tiempo de trabajo por estación (15 segundos) y un menor número de estaciones al inicio de la intervención (2 estaciones), aunque el número de estaciones fue aumentando a lo largo de las semanas hasta igualar las 6 estaciones que se realizaron en el estudio de por O'Callaghan et al. (2019). Además, en lugar de establecer la FC máx como medida de intensidad, decidieron en su lugar aumentar el grado de exigencia de los ejercicios (en relación con la forma de realizarlos) a lo largo de las semanas. A pesar de estas diferencias entre los estudios de O'Callaghan et al. (2019) y Parvin et al. (2020), ambas intervenciones ocasionaron mejoras en los biomarcadores analizados (BDNF y relación theta/alfa), por lo que la organización de los ejercicios de fuerza por estaciones con duraciones de 15 a 45 segundos con intensidades altas de entrenamiento parecen ser efectivas para producir efectos positivos en los biomarcadores siempre y cuando haya un aumento progresivo de la intensidad a lo largo del programa de entrenamiento.

De todos los estudios que fueron incluidos en esta revisión sistemática, sólo uno de estos incluyó el entrenamiento de fuerza sin combinarlo con otros tipos de entrenamientos. Esta intervención fue llevada a cabo por Jorgensen et al. (2019) y establecieron 2 sesiones a la

semana de entrenamiento de fuerza durante 24 semanas y un rango de series y repeticiones similar al resto de estudios, pero a diferencia de estos, no hubo aumentos significativos en los niveles plasmáticos de BDNF al finalizar el programa de entrenamiento, por lo que el entrenamiento de fuerza combinado con el entrenamiento aeróbico, de equilibrio y flexibilidad puede tener efectos superiores para producir incrementos en el biomarcador BDNF en personas con enfermedades neurodegenerativas en comparación con realizarlo sin incluir otras formas de entrenamiento.

Por último, aunque en ninguno de los estudios incluidos en este trabajo de fin de grado se especifica a qué se deben estos cambios en los biomarcadores de la función neuronal, Yau et al. (2016) sugieren que la realización de ejercicio físico provoca cambios celulares y estructurales en el cerebro, incluyendo mejoras de la neurogénesis y sinaptogénesis, la remodelación dendrítica y la plasticidad sináptica, desencadenando la liberación de factores neurotróficos como BDNF e IGF-1 y produciendo el aumento de estos biomarcadores en los niveles plasmáticos, lo que está asociado con beneficios significativos para la salud cerebral y cognitiva en personas que padecen enfermedades neurodegenerativas. De manera más concreta, en base a los resultados analizados y discutidos, parece ser que intensidades moderadas-altas que vayan progresando a lo largo de la programación de entrenamiento junto con un volumen de entrenamiento bajo-moderado podrían tener efectos positivos en los biomarcadores mencionados en personas con las enfermedades neurodegenerativas de Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple.

7. Limitaciones

Algunas de las limitaciones u obstáculos que pueden haber afectado a los resultados obtenidos en esta revisión sistemáticas son las siguientes:

- Es posible que el tamaño de la muestra de los estudios incluidos en esta revisión no sea lo suficientemente grande como para considerarse representativo de la población con enfermedades neurodegenerativas o para la obtención de resultados significativos. Además, faltaron poblaciones con otros tipos de enfermedades neurodegenerativas que no solo fuesen Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple, ya que existen muchas otras que fueron descritas en el marco teórico de este TFG: esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, atrofia muscular espinal... Por lo tanto, los resultados obtenidos no deben ser extrapolados a toda la población con enfermedades neurodegenerativas.

- La duración de gran parte de las intervenciones fue de 8 a 12 semanas, por lo que en este breve periodo de tiempo es posible que en algunos de estos estudios los cambios en los biomarcadores de la función neuronal no fueran significativos debido a la falta de tiempo para que se produzcan cambios medibles.
- La mayoría de los estudios combinaron el entrenamiento de fuerza con otros entrenamientos (resistencia aeróbica, equilibrio y flexibilidad) lo que puede afectar a los resultados que pueden producirse de manera concreta con el entrenamiento de fuerza, viéndose influenciado por los posibles efectos de otras intervenciones.

8. Conclusiones

En conclusión, respondiendo al objetivo planteado en el presente trabajo de fin de grado, el entrenamiento de fuerza con una duración de 8-24 semanas, una frecuencia semanal de entrenamiento de 2-3 sesiones, volúmenes de entrenamiento de 1 a 3 series de 8 a 15 repeticiones o 15-45 segundos de trabajo en caso de que el entrenamiento se organice por estaciones a modo de circuito e intensidades moderadas-altas que vayan progresando a lo largo de las semanas, permite incidir positivamente en biomarcadores de la función cognitiva (BDNF, NT-3 y NT-4/5 e IGF-1) en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, principalmente en individuos diagnosticados con esclerosis múltiple, Parkinson y Alzheimer. Además, parece ser que la combinación del entrenamiento de fuerza con el entrenamiento aeróbico, de equilibrio y flexibilidad, puede inducir efectos positivos incluso mayores sobre estos biomarcadores. Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática pueden ser útiles para elaborar programas de entrenamiento de fuerza más efectivos y personalizados en la población objeto de estudio.

9. Perspectivas de investigación

En base a los resultados y conclusiones obtenidas en el presente trabajo de fin de grado podría ser interesante abordar las siguientes líneas de investigación en intervenciones futuras relacionadas con el tema principal que aborda esta revisión:

- Explorar los efectos de distintos protocolos de entrenamiento de fuerza, los cuales pueden presentar diferentes intensidades, volúmenes y frecuencias de entrenamiento, e investigar cómo pueden afectar a los biomarcadores de la función neuronal en poblaciones con enfermedades neurodegenerativas, tratando de averiguar cual o cuales pueden resultar más efectivos para estas personas. Además, teniendo en cuenta el breve

periodo de tiempo en el que se aplicaron los entrenamientos en algunos de los estudios seleccionados para esta revisión, sería interesante llevar a cabo intervenciones de una mayor duración (años) para obtener resultados verdaderamente significativos en relación con los cambios que pueden producirse en los biomarcadores de la función neuronal medidos.

- Otra de las líneas de investigación que podrían resultar útiles es comparar los efectos del entrenamiento de fuerza con los efectos del entrenamiento aeróbico en poblaciones diagnosticadas con estas enfermedades y comprobar cuál de estos dos entrenamientos puede resultar más efectivo para inducir cambios positivos en los biomarcadores de la función neuronal, y en base a la información que se obtenga de ello diseñar programas de entrenamiento más efectivos para estas personas.
- Por último, se podrían explorar los efectos sobre otros biomarcadores de la función neuronal que no fueron medidos en las intervenciones incluidas en el trabajo, pero que pueden ser fundamentales para analizar la progresión de las enfermedades neurodegenerativas a lo largo del tiempo: beta-amiloide, alfa-sinucleína, proteínas tau, etc. Además, también se podrían medir otras variables para comprobar los efectos del entrenamiento de fuerza en personas con enfermedades neurodegenerativas, tales como la función cognitiva (memoria, atención, velocidad de procesamiento) a través de la realización de pruebas cognitivas, medidas de rendimiento físico o medir la calidad de vida y bienestar de estos individuos a través de diferentes cuestionarios o escalas, entre otras.

10. Referencias bibliográficas

- Abbaspoor, E., Zolfaghari, M., Ahmadi, B. y Khodaei, K. (2020). The effect of combined functional training on BDNF, IGF-1, and their association with health-related fitness in the multiple sclerosis women. *Growth Hormone & IGF Research*, 52, 1-7.
- Akhondzadeh, S. y Noroozian, M. (2002). Alzheimer's disease: pathophysiology and pharmacotherapy. *Idrugs: The Investigational Drugs Journal*, 5 (11), 1062-1069.
- Banitalebi, E., Mardaniyan Ghahfarrokhi, M., Negaresh, R., Kazemi, A., Faramarzi, M., Motl, R.W. y Zimmer, P. (2020). Exercise improves neurotrophins in multiple sclerosis independent of disability status. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 43, 1-9.
- Brown, L.E. (2007). *Strength Training*. Human Kinetics.
- Boongird, C., Tearneukit, W., Wongpipathpong, W., McKay, G.J. y Thakkinstian, A. (2022). Efficacy of pharmacotherapy and non-pharmacotherapy of Alzheimer dementia: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101 (50), 1-5.
- Cook, A. y Giunti, P. (2017). Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *British Medical Bulletin*, 124 (1), 19-30.
- D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F.D. y Bertini, E. (2011). Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6 (71), 1-10.
- De la Rosa, A., Olaso González, G., Arc Chagnaud, C., Millan, F., Salvador Pascual, A., García Lucerga, C., Blasco Lafarga, C., Garcia Dominguez, E., Carretero, A., Correas, A.G., Viña, J. y Gomez Cabrera, M.C. (2020). Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science*, 9 (5), 394-404.
- Doshi, A. y Chataway, J. (2016). Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*, 16 (6), 53-59.
- Dugger, B.N. y Dickson, D.W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 9 (7), 1-22.
- Fairuz Azman, K. y Zakaria, R. (2022). Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (12), 1-24.

- González Badillo, J.J. y Ribas Serna, J. (2002). *Bases de la Programación del entrenamiento de fuerza*. INDE.
- Hansson, O. (2021). Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nature Medicine*, 27, 954-963.
- Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E.M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P.J., Simmons, Z. y Van Den Berg, L.H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 5 (3), 1-48.
- Holtzman, D.M., Nikolich, K., Pangalos, M.N., Broich, K., Ip, N.Y., Koo, E.H., Koroshetz, W.J., Masliah, E., Mucke, L., Nicotera, P., Schnaars, M. y Grazia Spillantini, M. (2015). Neurodegenerative Diseases: What Is to Be Done? En K. Nikolich y S.E. Hyman (Eds.), *Translational Neuroscience: Toward New Therapies* (pp. 93-113). MIT Press.
- Honig, P.K. (2015). Pharmacotherapy for Neurodegenerative Diseases: Are We Approaching the Tipping Point? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 98 (5), 452-455.
- Jorgensen, M.L.K., Kjolhede, T., Dalgas, U. y Hvid, L.G. (2019). Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and sphingosine-1- phosphat (S1P) are NOT the main mediators of neuroprotection induced by resistance training in persons with multiple sclerosis. A randomized controlled trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 31, 106–111.
- Khademosharie, M., Tadibi, V., Behpoor, N. y Reza Hamedinia, M. (2018). The effect of 12-weeks resistance and endurance training on the serum levels NGF, BDNF, and VDBP in women with multiple sclerosis. *International Journal of Applied Exercise Physiology*, 7 (1), 76-86.
- Kraemer, W.J., Ratamess, N.A. y Duncan, N.F. (2002). Resistance Training for Health and Performance. *Current Sports Medicine Reports*, 1 (3), 165-171.
- Kraemer, W.J. y Ratamess, N.A. (2004). Fundamentals of Resistance Training: Progression and Exercise Prescription. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36 (4), 674-688.
- Lamprey, R.N.L., Chaulagain, B., Trivedi, R., Gothwal, A., Layek, B. y Singh, J. (2022). A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches

- and the Potential Role of Nanotherapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (3), 1-18.
- Landers, M.R., Navalta, J.M., Murtishaw, A.S., Kinney, J.W. y Pirio Richardson, S. (2019). A High-Intensity Exercise Boot Camp for Persons With Parkinson Disease: A Phase II, Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Feasibility, Safety, Signal of Efficacy, and Disease Mechanisms. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 43 (1), 12-25.
- Lin, Y.W. y Truong, D. (2019). Diffuse Lewy body disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 399, 144-150.
- Morris, J. (2015). Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Related Motor Neuron Diseases: An Overview. *The Neurodiagnostic Journal*, 55 (3), 180-194.
- Norouzi, E., Vaezmosavi, M., Gerber, M., Puhse, U. y Brand, S. (2019). Dual-task training on cognition and resistance training improved both balance and working memory in older people. *The Physician and Sportsmedicine*, 47 (4), 471-478.
- O'Callaghan, A., Harvey, M., Houghton, D., Gray, W.K., Weston, K.L., Oates, L.L., Romano, B. y Walker R.W. (2020). Comparing the influence of exercise intensity on brain-derived neurotrophic factor serum levels in people with Parkinson's disease: a pilot study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32 (9), 1731-1738.
- Ozkul, C., Guclu-Gunduz, A., Irkec, C., Fidan, I., Aydin, Y., Ozkan, T. y Yazici, G. (2018). Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 15 (316), 121-129.
- Parvin, E., Mohammadian, F., Amani-Shalamzari, S., Bayati, M. y Tazesh, B. (2020). Dual-Task Training Affect Cognitive and Physical Performances and Brain Oscillation Ratio of Patients With Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12, 1-13.
- Paul, A., Anandabaskar, N., Mathaiyan, J. y Marshall Raj, G. (2021). *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 2: Essentials of Systemic Pharmacology: From Principles to Practice*. Springer.

- Ruíz González, D., Hernández Martínez, A., Valenzuela, P.L., Morales, J.S. y Soriano Maldonado, A. (2021). Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 128, 394-405.
- Sajatovic, M., Ridgel, A.L., Walter, E.M., Tatsuoka, C.M., Colón-Zimmermann, K., Ramsey, R.K., Welter, E., Gunzler, S.A., Whitney, C.M. y Walter, B.L. (2017). A randomized trial of individual versus group-format exercise and self-management in individuals with Parkinson's disease and comorbid depression. *Patient Preference and Adherence*, 11, 965-973.
- Sharma, L., Sharma, A., Kumar, D., Kumar Asthana, M., Lalhlenmawia, H., Kumar, A., Bhattacharyya y Kumar, D. (2022). Promising protein biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*, 37, 1727-1744.
- Suchomel, T.J., Nimphius, S., Bellon, C.R. y Stone, M.H. (2018). The Importance of Muscular Strength: Training Considerations. *Sports Medicine*, 48 (4), 765-785.
- Torres Alemán, I. (2012). Insulin-Like Growth Factor-1 and Central Neurodegenerative Diseases. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 41 (2), 395-408.
- Walker, F.O. (2007). Huntington's disease. *Lancet*, 369, 218-228.
- Wang, G.Y., Rayner, S.L., Chung, R., Shi, B.Y. y Liang, X.J. (2020). Advances in nanotechnology-based strategies for the treatments of amyotrophic lateral sclerosis. *Materials Today.Bio*, 6, 1-18.
- Wayne, W.L. (2012). Resistance Training is Medicine: Effects of Strength Training on Health. *Current Sports Medicine Reports*, 11 (4), 209-216.
- Wens, I., Keytsman, C., Deckx, N., Cools, N., Dalgas, U. y Eijnde, B.O. (2016). Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training. *European Journal of Neurologic*, 23 (6), 1028-1035.
- Wicklund, M. y Petersen, R. (2013). Emerging Biomarkers in Cognition. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29 (4), 809-828.

- Xu, M., Yi Zhu, J., Liu, X.D., Luo, M.Y. y Xu, N.J. (2021). Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock. *Translational Neurodegeneration*, 10 (30), 1-15.
- Yau, S.Y., Li, A., Sun, X., Fontaine, C.J., Christie, B.R. y So, K.F. (2016). Potential Biomarkers for Physical Exercise-Induced Brain Health. En Wang, M. y Witzmann, F.A. (Eds.), *Role of Biomarkers in Medicine*, (pp. 169-191). IntechOpen.
- Yesavage, J.A., Brooks, J.O., Taylor, J. y Tinklenberg, J. (1993). Development of aphasia, apraxia, and agnosia and decline in Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry*, 150 (5), 742-747.