

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**SECCIÓN DE FISIOTERAPIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL**  
**ALZHEIMER MEDIANTE EL EJERCICIO**  
**TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON**  
**DETERIORO COGNITIVO LEVE**

**MARÍA DÍAZ GARCÍA**

**MARÍA ESPERANZA BELLIDO CASTRO**

**TUTOR: JOSÉ RAFAEL CASTRO FUENTES**

**CURSO 2018-2019 - CONVOCATORIA JUNIO**



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**SECCIÓN DE FISIOTERAPIA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL**  
**ALZHEIMER MEDIANTE EL EJERCICIO**  
**TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON**  
**DETERIORO COGNITIVO LEVE**

**MARÍA DÍAZ GARCÍA**

**MARÍA ESPERANZA BELLIDO CASTRO**

**TUTOR: JOSÉ RAFAEL CASTRO FUENTES**

**CURSO 2018-2019 - CONVOCATORIA JUNIO**

Asignatura: Trabajo de Fin de Grado

Centro: FAULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Titulación: FISIOTERAPIA

DATOS ALUMNO/A:

Apellidos: BELLIDO CASTRO Nombre: MARIA ESPERANZA

DNI/Pasaporte F1095656-J Dirección C/FEIJOO N°1B-1°A.C.P.38010

Localidad S/C de TENERIFE Provincia S/C de TENERIFE

Teléfono 635866801 Email alu0100973853@ull.edu.es

DATOS ALUMNO/A:

Apellidos: DÍAZ GARCÍA Nombre: MARÍA

DNI/Pasaporte 45940472-L Dirección C/TABAIBA N°36 C.P. 38611

Localidad GRANADILLA DE ABOÑA Provincia SIC de TENERIFE

Teléfono 697 505 067 Email alu0100969573@ull.edu.es

TÍTULO TRABAJO DE FIN DE GRADO

PROGRAMA DE PREVENCIÓN DEL ALZHEIMER MEDIANTE EL EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE

LOS/LAS TUTORES:

Apellidos CASTRO FUENTES Nombre José RAFAEL  
Apellidos \_\_\_\_\_ Nombre \_\_\_\_\_

AUTORIZACIÓN DE LOS TUTORES

D./Dña José RAFAEL CASTRO FUENTES Profesor/a del Departamento de CIENCIAS MÉDICAS BÁSICAS de la Facultad CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZA A D./Dña. M<sup>ra</sup> Esperanza y M<sup>ra</sup> Díaz a presentar la propuesta de TRABAJO DE FIN DE GRADO, que será defendido en FISIOTERAPIA

En la laguna, 7 de Junio de 2019.

Firmado: D./Dña



SR./SRA. PRESIDENTE/A DEL TRIBUNAL DE EVALUACIÓN

-

## **Programa de prevención del Alzheimer mediante el ejercicio terapéutico en pacientes con deterioro cognitivo leve.**

### **ABSTRACT**

Mild cognitive impairment (MCI) is the intermediate step between normal aging and dementia. Currently there are no pharmacological treatments that prevents the progression of MCI to Alzheimer's disease, so by using non-pharmacological therapies is trying to reverse the MCI and prevent the onset of dementia. According to scientific evidence, physical exercise is a fundamental tool to solve this problem on a global scale, so this prevention program proposes a series of exercises that improve the cognitive function of individuals with MCI.

### **RESUMEN**

El deterioro cognitivo leve (DCL) es el paso intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. Actualmente no existen tratamientos farmacológicos que prevengan la progresión del DCL a la enfermedad de Alzheimer, por lo que mediante el uso de terapias no farmacológicas se intenta revertir la DCL y prevenir la aparición de demencia. Según la evidencia científica, el ejercicio físico es una herramienta fundamental para resolver este problema de escala global, por lo que este programa de prevención propone una serie de ejercicios que mejoran la función cognitiva de las personas con DCL.

## ÍNDICE

1. Datos técnicos de introducción del programa.....	1
2. Introducción.....	1
2.1. Deterioro cognitivo leve y Enfermedad de Alzheimer.....	1
2.1.1. Envejecimiento normal y deterioro cognitivo leve.....	1
2.1.2. Enfermedad de Alzheimer.....	4
2.2. Terapias no farmacológicas en la Enfermedad de Alzheimer.....	8
2.3. Efectos del ejercicio físico sobre el SNC.....	10
2.3.1. Neurogénesis y neuroplasticidad.....	13
3. Análisis de la situación.....	15
4. Justificación del programa.....	16
5. Objetivos.....	17
6. Metodología.....	17
6.1. Primera etapa.....	21
6.2. Segunda etapa.....	22
6.3. Tercera etapa.....	24
6.4. Cuarta etapa.....	36
7. Discusión.....	36
8. Bibliografía.....	38
9. Anexo.....	43

## **1. Datos técnicos de identificación del programa.**

En los últimos años, el número de personas afectadas por el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) ha supuesto un creciente interés en cuanto a su detección y prevención temprana. Los numerosos estudios y ensayos de medicamentos y sus posteriores fracasos, han hecho que la mayoría de los investigadores cambien el enfoque del tratamiento de la demencia hacia una prevención de esta desde periodos previos a la enfermedad, basándose en la modificación de los estilos de vida como pueden ser mantener una buena alimentación, evitando factores de riesgo como puede ser el tabaco, o aumentando la práctica de ejercicio físico. Este último, la práctica de ejercicio físico, está siendo para muchos uno de los pilares fundamentales para la prevención de la Enfermedad de Alzheimer (EA).

Por todo ello, en este “Programa de prevención del Alzheimer mediante el ejercicio terapéutico en pacientes con deterioro cognitivo leve”, proponemos una serie de ejercicios que según la evidencia científica publicada afirman proporcionar enormes beneficios a los pacientes con DCL y así evitar un posible avance hacia la demencia.

Este programa está elaborado por María Esperanza Bellido Castro y María Díaz García, estudiantes de cuarto de grado en Fisioterapia de la Universidad de La Laguna.

## **2. Introducción.**

### **2.1. El deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer.**

#### 2.1.1. El envejecimiento normal y el deterioro cognitivo leve.

El envejecimiento normal es un proceso natural de la vejez en el que existe una alteración a nivel biológico, psicológico o social en la persona, sin incapacitarle en sus actividades de la vida diaria. Cuando este envejecimiento normal avanza y va alterando otras funciones cognitivas, puede evolucionar a DCL, un estadio que ya implica cierta patología cognitiva pero que no llega a cumplir los criterios necesarios para considerarse demencia. Por ello, se considera al DCL como la etapa de transición entre el envejecimiento normal y la demencia, la cual afecta al 15-20% de la población mayor de 70 años.<sup>1</sup> Es realmente importante esta diferenciación de conceptos, ya que es necesaria para saber cuándo existe un principio de deterioro o una posible demencia.



1

A pesar de que el DCL sea el paso previo a la EA, esto no quiere decir que la persona que lo presente tenga necesariamente que padecer demencia en un futuro. De hecho, en los últimos años y gracias a las nuevas investigaciones publicadas, se ha observado que en las personas con DCL no solo se puede prevenir la aparición del Alzheimer, sino que también se puede revertir hasta volver a un estado normal de la función cognitiva. Según un estudio longitudinal de más de 10 años sobre el envejecimiento y la demencia, solo entre un 5-15% de las personas con DCL evolucionan a demencia en un año, mientras que en determinados casos se mantienen en un estado estable.<sup>2</sup> Además, en otro estudio se demostró que el 38,5% de los adultos mayores con DCL recuperaron su función cognitiva normal en un periodo de 5 años.<sup>3</sup> A raíz de estas y otras muchas investigaciones, numerosos científicos han propuesto estudiar la enfermedad como una entidad no necesariamente asociada a la demencia. Como consecuencia a ello, se ha descubierto que no todas las formas de DCL presentan alteraciones en la memoria, sino que también se pueden alterar otras áreas del dominio cognitivo. Por lo tanto, se han hecho distinciones de los diferentes tipos de DCL según el área de afectación. La clasificación de los tipos de DCL es la siguiente:<sup>1</sup>



Tipo	Subtipo	Clínica	Conversión preferente
Amnésico (DCL-A)	Unifunción	Afectación específica de la memoria.	EA
Amnésico (DCL-A)	Multifunción	Afectación de memoria y de una o más funciones diferentes.	EA
No amnésico (DCL-NA)	Unifunción	Afectación de un área cognitiva que no es memoria.	Demencia frontal, afasia primaria progresiva, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular, EA
No amnésico (DCL-NA)	Multifunción	Afectación de dos o más funciones que no son memoria.	Demencia vascular, EA

Para prevenir el Alzheimer o revertir el DCL, será necesario que los usuarios partícipes en el programa tomen conciencia de una serie de factores de riesgo que pueden agravar la progresión de la enfermedad. Algunos de ellos son los siguientes:

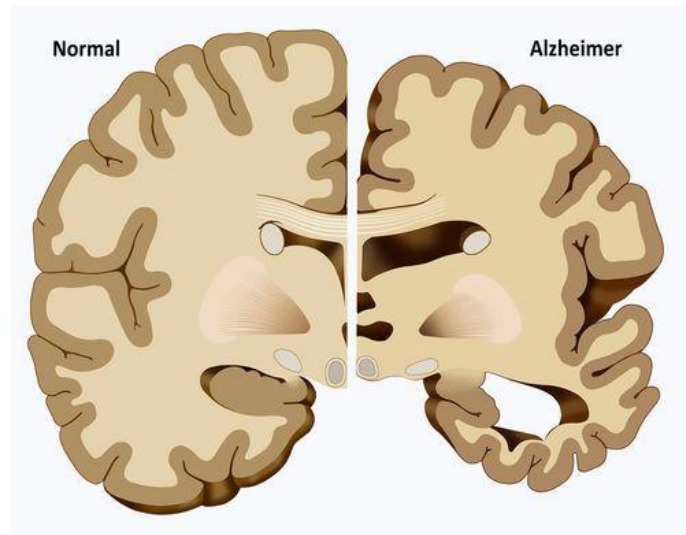
- Edad Avanzada.
- Diabetes.
- Tabaquismo.

- Alcoholismo.
- Hipertensión arterial.
- Hipercolesterolemia.
- Depresión y estrés.
- No practicar ejercicio físico.
- Poca participación en actividades sociales estimulantes a nivel social y mental.

Una modificación en estos estilos de vida y factores de riesgo pueden mejorar el proceso de la enfermedad, por lo que se intentará en la medida de lo posible que previo al tratamiento los pacientes con DCL abandonen todos los hábitos que pueden provocar un avance hacia la EA.

### 2.1.2. La Enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neurodegenerativa, siendo actualmente el tipo más común de demencia conocida. Esta enfermedad, a diferencia del DCL, ya se considera un estadio más grave dentro del deterioro cerebral, pues es aquí cuando la persona afectada sufre una serie de cambios lo suficientemente notorios que afectan considerablemente a sus actividades de la vida diaria. Esto supone que a medida que la enfermedad avanza los signos y síntomas se irán agravando progresivamente, pudiendo provocar la muerte neuronal, lo que conocemos como “atrofia cerebral”. Normalmente la enfermedad comienza en las áreas entorrinal y transentorrinal, y se extiende posteriormente por el hipocampo, una estructura cerebral localizada en el lóbulo temporal que juega un papel fundamental en el almacenamiento de la memoria reciente.<sup>4</sup> Por ello, es importante tener en cuenta que el olvido de los hechos recientes puede ser un signo alarmante en cuanto a la aparición de la enfermedad. Conforme las neuronas del hipocampo se van deteriorando, las zonas vecinas y posteriormente otras áreas cerebrales también comenzarán a deteriorarse progresivamente. Este deterioro neuronal va a producir una serie de cambios a nivel funcional pero también estructural, como puede ser la aparición de circunvoluciones más delgadas, surcos cerebrales más profundos y una reducción del volumen de la corteza cerebral.

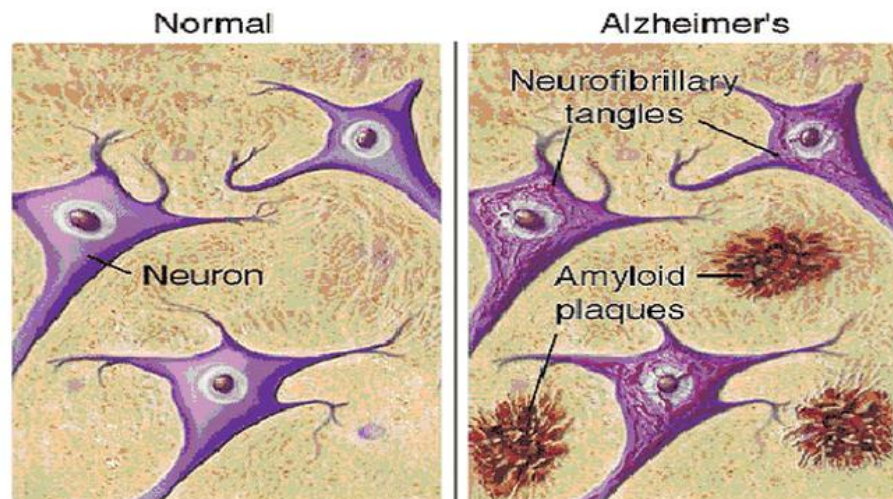


Actualmente se desconoce cuál es la causa de la enfermedad, pero según su etiopatogenia puede clasificarse en dos tipos:<sup>6,7</sup>

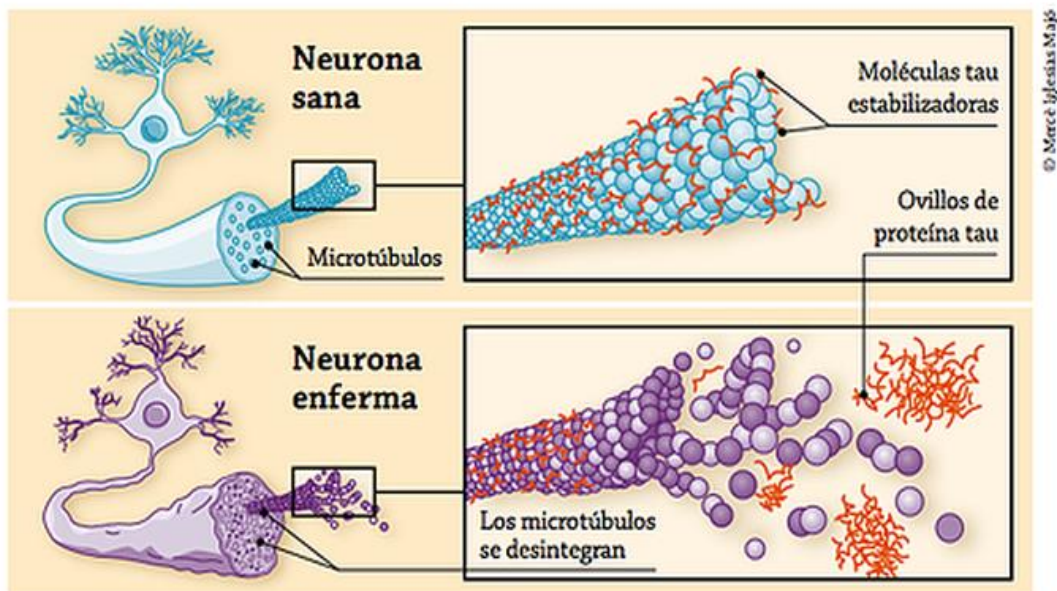
- Una *forma genética o hereditaria*, la cual representa únicamente el 1% de los casos de Alzheimer. En este tipo se pueden producir mutaciones genéticas en los cromosomas 1, 14 o 21, los cuales codifican para las proteínas presenilina 2, presenilina 1 o la proteína precursora de amiloide (APP), respectivamente. Además de estas mutaciones, también puede darse este tipo de forma genética debido a una alteración en el gen ApoE. Este gen se encuentra en el cromosoma 19 y codifica para una proteína llamada apolipoproteína E, la cual presenta 3 tipos diferentes de isoformas, el ApoE2, que se asocia con un nivel bajo de padecer la EA; el ApoE3, que se relaciona con un nivel intermedio; y el ApoE4, el cual se asocia a un riesgo alto. Es importante destacar que los pacientes que padecen esta enfermedad de forma hereditaria suelen presentarla antes de los 65 años.

- El resto de los casos se corresponde con la *forma esporádica*, que corresponde con el 98-99% de los casos de demencia. Este tipo se debe a diversos factores de riesgo tanto ambientales como genéticos. Los pacientes con Alzheimer de tipo esporádico suelen presentar la enfermedad después de los 65 años.

Además de la etiopatología comentada anteriormente, también existe la fisiopatología característica de la enfermedad. Actualmente se considera al Alzheimer como una proteinopatía múltiple, ya que las personas que la padecen presentan alteraciones en al menos dos péptidos: la proteína tau y la proteína B-amiloide.<sup>8</sup>



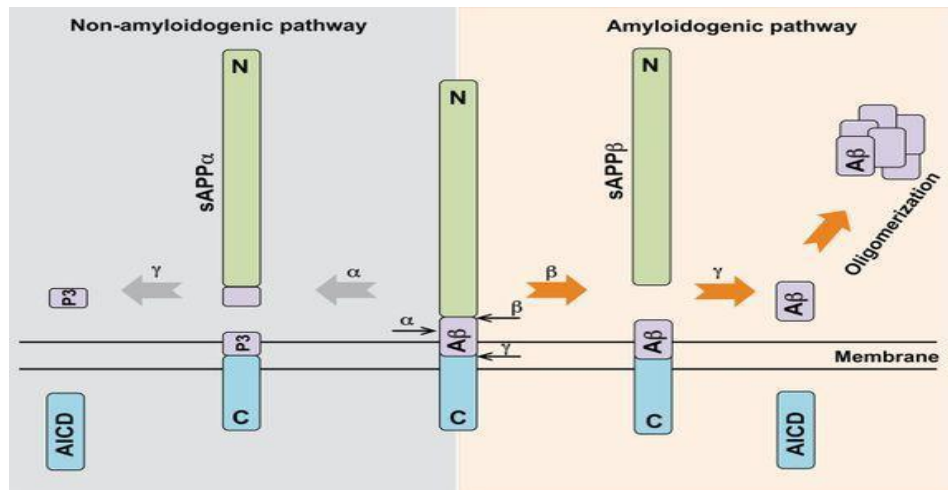
La *proteína tau* es una proteína intracelular que se encuentra localizada en los axones neuronales, más concretamente en los microtúbulos neuronales. Esta proteína es la encargada de proporcionarle estabilidad a estos microtúbulos, por lo que una posible alteración en ella modificaría su función y su estructura. A nivel microscópico se ha observado que en las personas con Alzheimer cuando estas proteínas se hiperfosforilan, estas se separan de los microtúbulos y entre ellas se van enrollando hasta formar lo que se conoce como “ovillos neurofibrilares”. Este enrollamiento proteico y esta alteración microtubular es lo que hace que las vesículas sinápticas emitidas en el soma neuronal no se desplacen hasta las dendritas neuronales, produciendo así una inhibición de la sinapsis neuronal, con su consecuente muerte neuronal.



10

También se ha observado que en las personas con Alzheimer existe una alteración en la APP, una proteína transmembrana cuya función es desconocida. Esta proteína contiene en su interior un péptido esencial dentro de la EA: el péptido  $\beta$ -amiloide. Este péptido de entre 39 a 43 aminoácidos, se origina en una vía metabólica llamada *vía amiloidogénica*. Las enzimas participantes en esta vía, la  $\beta$ -secretasa o BACE y la  $\gamma$ -secretasa, “cortan” a la APP por ambos extremos terminales de la proteína  $\beta$ -amiloide, de manera que consiguen separar al péptido de su precursora y así sintetizarlo. Una vez se sintetizan diferentes péptidos de  $\beta$ -amiloide, estos se van acumulando en el espacio extracelular y se van formando conglomerados fibrilares. Estos conglomerados son denominados “placas seniles”, las cuales se observan también a nivel microscópico en los enfermos de Alzheimer. Un dato importante sobre el  $\beta$ -amiloide es que este puede estar presente desde 20-30 años antes de presentar la primera sintomatología de la enfermedad.<sup>11</sup>

A parte de esta vía existe también la *vía no amiloidogénica*. En esta vía actúa otra enzima diferente llamada  $\alpha$ -secretasa, la cual no “corta” a la APP por los extremos del péptido  $\beta$ -amiloide, sino dentro de esta. Por ello, es por lo que en esta vía no se puede sintetizar el  $\beta$ -amiloide y formar así sus posteriores conglomerados.<sup>11</sup>



11

Se ha descubierto que la reducción de los niveles de ambas proteínas previenen los efectos del Alzheimer, pero se desconoce el por qué. Los niveles altos de  $\beta$ -amiloide en el espacio extracelular provocan una serie de “atascos” en el transporte de vesículas a lo largo de los axones neuronales. Estos atascos solo pueden ocurrir cuando está presente la proteína tau. Por lo tanto, se considera que una reducción de la proteína tau puede prevenir estos “atascos” inducidos por el  $\beta$ -amiloide, provocando así un transporte vesicular fluido.

Actualmente se discute cuál de las dos alteraciones es más importantes, si los ovillos neurofibrilares, cuya presencia parece estar más en relación con la demencia, o las placas seniles, las cuales parecen estar más relacionadas con el envejecimiento.

## 2.2. Terapias no farmacológicas en la Enfermedad de Alzheimer. <sup>12</sup>

El enfoque de la prevención de la EA tiene actualmente dos vertientes: las terapias farmacológicas y las terapias no farmacológicas. En este estudio se hablará sobre las terapias no farmacológicas, y más adelante, concretamente, nos centraremos en el ejercicio físico como método preventivo para evitar la degeneración de la función cognitiva.

Algunas de las terapias no farmacológicas más utilizadas para retrasar el progreso de la EA son:

- La restricción calórica (RC): consiste en la reducción de un 15% de la ingesta calórica diaria en humanos. Se ha demostrado que la RC tiene efectos antienvjecimiento,

actuando sobre dianas como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I), sirtuinas<sup>13</sup> (anexo1) o proteinquinasa activada por AMPc (AMPK), los cuales se ha demostrado que aumentan la longevidad y la salud en los diversos modelos estudiados hasta la fecha (gusanos, perros, monos...). Sin embargo, se desconoce la razón por la cual la RC atenúa los efectos de la EA, aunque sí existen evidencias de su acción a nivel neuroprotector, ya que incrementa la resistencia al daño oxidativo y metabólico. Además, aumenta la memoria espacial, la plasticidad neuronal y la expresión de algunos factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).<sup>12</sup>

- Dieta mediterránea: diversas investigaciones han concluido que una buena adherencia a la dieta mediterránea aumenta la longevidad de los sujetos que la llevan a cabo, disminuyendo además el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, cáncer o deterioro cognitivo asociado a la edad. Entre los numerosos componentes clásicos de la dieta mediterránea, cabe destacar el Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE). Tanto por la naturaleza de su principal ácido graso monoinsaturado, ácido oleico, como por sus componentes secundarios, el AOVE tiene la capacidad de actuar sobre las células, de manera directa e indirecta, gracias a su capacidad para modular la expresión génica.<sup>12</sup>

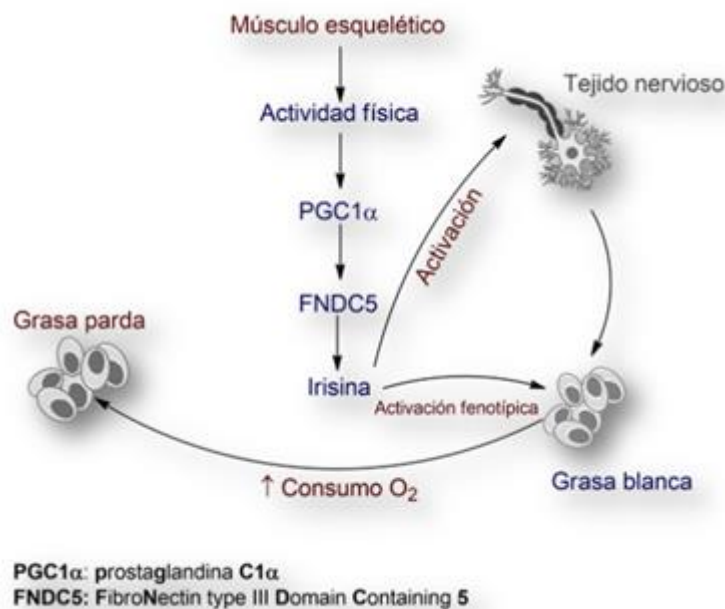
- Musicoterapia: es una posible aliada terapéutica ante diversas patologías y, a lo largo de la historia, se ha sabido de sus efectos terapéuticos sin conocerse los mecanismos subyacentes. Diversos estudios recientes han demostrado que la musicoterapia tiene bases neurológicas sólidas, ya que es capaz de activar circuitos córtico-subcorticales, y del sistema límbico, así como sistemas de recompensa emocional, dando lugar a sensaciones de bienestar y placer. Se ha demostrado el impacto de la música sobre la esfera cognitiva global del paciente con EA, concretamente sobre la mejora de la memoria y la orientación.<sup>14</sup>

- Ejercicio físico: tiene efectos sobre el organismo en general y en diversos sistemas. El ejercicio físico regular de intensidad moderada está relacionado con la estabilización de la presión sanguínea, mayor tolerancia a la glucosa, mejor perfil lipídico y aumento de la densidad ósea. Asimismo, mejora enfermedades relacionadas con el envejecimiento, como la sarcopenia o enfermedades cardíacas. En el siguiente apartado, se hablará más concretamente de la función que tiene el ejercicio físico a nivel del sistema nervioso central.<sup>12</sup>

### 2.3. Efectos del ejercicio físico en el sistema nervioso.

Se ha demostrado ampliamente el efecto beneficioso del ejercicio físico sobre el sistema nervioso y el mantenimiento de la cognición. Sin embargo, ¿cuáles son los procesos que suceden durante su práctica para que se consiga tal beneficio?

El ejercicio físico, especialmente el ejercicio físico de resistencia, induce en el cuerpo la expresión del coactivador PGC-1 $\alpha$ <sup>15</sup> (anexo1). La PGC-1 $\alpha$  ha demostrado tener un papel importante en el cerebro, ya que su disminución en el mismo se asocia con la neurodegeneración. Durante la práctica de EF, el aumento de la expresión del PGC-1 $\alpha$  activa la producción de la proteína FNDC5 en el músculo. La FNDC5 periférica dependiente del PGC-1 $\alpha$  se escinde y se secreta en forma de un péptido de 112 aminoácidos llamado Irisina. Ésta es capaz de traspasar la barrera hematoencefálica, induciendo en el cerebro la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) con su consecuente función neuroprotectora.<sup>16</sup>

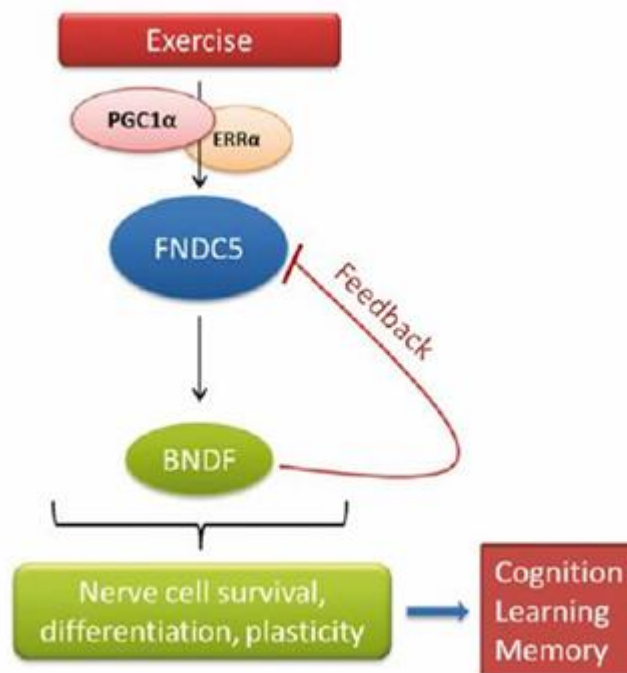


17

La proteína FNDC5 es una proteína de membrana I glicosilada que se libera en circulación después de su escisión proteolítica en forma de Irisina. Induce algunos de los principales beneficios del ejercicio físico y, junto al coactivador PGC-1 $\alpha$ , regula la expresión del BDNF. Los niveles de esta proteína aumentan considerablemente durante el ejercicio tanto en el hipocampo como en el músculo esquelético.<sup>16</sup>



Entre las funciones del BDNF se encuentra: el control de las vías de señalización de la dopamina <sup>18</sup> (influyendo de esta manera sobre el efecto de la dopamina en el cerebro) (anexo1), la modulación de la plasticidad sináptica y neurogénesis en la amígdala, corteza prefrontal e hipocampo, y el reforzamiento de las conexiones sinápticas.<sup>19</sup> Por tanto, dado que el aumento de la expresión del BDNF podría mejorar el deterioro cognitivo en la EA, la estimulación del ciclo de FNDC5-Irisina-BDNF podría ser la diana terapéutica clave para la prevención o tratamiento de la EA. <sup>19</sup>



20

En cuanto a los beneficios frente al DCL cabe destacar que la práctica de ejercicio físico de resistencia se ha relacionado directamente con el aumento del tamaño del hipocampo (región cerebral encargada del aprendizaje y la memoria). Recientes estudios en ratones demuestran que el aumento de la proteína FNDC5 estimula la expresión del BDNF, esencial para la creación de nuevas sinapsis en el hipocampo. <sup>16</sup>

Más concretamente, los beneficios del ejercicio físico son: <sup>16</sup>

- Aumento de tamaño y flujo de sangre en el hipocampo.
- Cambios morfológicos en dendritas y espinas dendríticas.
- Aumento de la plasticidad y sinapsis.
- Neurogénesis *de novo* en el giro dentado del cerebro adulto.

Estos efectos beneficiosos son mediados por el BDNF, y por tanto, éste promueve la supervivencia de las neuronas, su diferenciación y migración, la arborización dendrítica, la sinaptogénesis y la plasticidad.

Estudios recientes han demostrado que el eje Irisina-BDNF podría reforzar la función del aprendizaje y la memoria. La Irisina facilita el aprendizaje y la motivación como recompensa al mejorar la producción de BDNF.<sup>19</sup>

Concretamente, un estudio demostró que tras seis meses realizando ejercicio aeróbico, dos veces en semana, el tamaño del hipocampo aumentó respecto al inicio del estudio.<sup>21</sup> Asimismo, otro trabajo llegó a demostrar también que el ejercicio aeróbico combinado con estiramiento mejora la función cognitiva en adultos mayores con DCL, siendo esta mejora más notable en mujeres que en hombres. Se observaron mejoras, especialmente, en las habilidades de control ejecutivo, como la atención selectiva, la búsqueda eficiente de información, o la velocidad de procesamiento.<sup>22</sup>

Definitivamente, la Irisina, juega un papel muy relevante en la expresión del BDNF, aumentando la misma; podría aumentar la neurogénesis y proteger al cerebro del daño neuronal que sucede durante la EA. Por último, podría tener también un papel relevante en regulación de la resistencia a la insulina y en la homeostasis de glucosa.<sup>19</sup>

En resumen, el ejercicio físico de resistencia estimula la liberación de FNDC5 mediante el coactivador PGC-1 $\alpha$ . La FNDC5, liberada en forma de Irisina, estimula la expresión del BDNF en el cerebro, determinando así su función neuroprotectora. Además, cabe destacar que la Irisina tiene una función termorreguladora, ya que transforma la grasa blanca en grasa parda, la cual se sintetiza y se quema con la finalidad de regular la temperatura corporal.

En el adulto con DCL, la realización de ejercicio físico de resistencia estaría justificado en la medida que segrega sustancias capaces de proteger las neuronas del deterioro, más concretamente a aquellas neuronas situadas en el hipocampo y giro dentado, áreas implicadas en el aprendizaje y la memoria.

Por lo tanto, la realización de ejercicio físico de intensidad podría ser una terapia no farmacológica adecuada para este tipo de pacientes, con el propósito de proteger a la neurona del deterioro cognitivo, ya que sus efectos, de manera resumida, son los siguientes: retrasar la degeneración neuronal en el hipocampo, reducción de factores proinflamatorios, aumento del BDNF, aumento del factor de crecimiento endotelial vascular y el IGF-I, reducción de la proteína  $\beta$ -amiloides y disminución de la neuroinflamación.

### 2.3.1. Neurogénesis y neuroplasticidad

#### 1. Neurogénesis.

Se entiende como neurogénesis al “nacimiento de nuevas neuronas” a partir de células madre y células progenitoras. A lo largo de los años, esta capacidad se pensaba que sólo ocurría en la infancia, pero recientes estudios determinan que el cerebro adulto es también capaz de crear nuevas neuronas.<sup>23</sup> La neurogénesis ocurre en dos lugares concretos del cerebro: los bulbos olfatorios y el giro dentado del hipocampo. Sin embargo, en mamíferos adultos, las áreas con mayor actividad neurogénica son la zona subventricular (ZSV) y la zona subgranular del giro dentado (ZSG).<sup>23</sup>

Las células troncales embrionarias son pluripotentes (con capacidad de crear distintos tipos celulares en el organismo en desarrollo), mientras que las células troncales del cerebro adulto son multipotentes, es decir, solo pueden dar lugar a tipos celulares específicos. Las células troncales de la ZSG del giro dentado adulto pueden generar neuronas con todas las características de las neuronas maduras del SNC: no mitóticas y polarizadas, que poseen axones y dendritas, forman sinapsis de modo eficiente, eléctricamente activas, presentan potenciales de acción en respuesta a estímulos sinápticos (tanto inhibitorios como excitatorios) y capaces de liberar los neurotransmisores clásicos en respuesta a potenciales de acción; aunque la funcionalidad de estas neuronas no es tan efectiva como la desarrollada a partir de las células troncales en desarrollo. La función de estas nuevas neuronas generadas en el ZSG se desconoce, al igual que se desconoce la función del giro dentado en el cerebro, pero se cree que puede contribuir en los procesos de aprendizaje y memoria del hipocampo.<sup>24</sup>

## Factores que regulan la neurogénesis en el cerebro: <sup>24</sup>

a. Factores internos: como la expresión de genes, factores de crecimiento, hormonas y neurotransmisores o la edad.<sup>24</sup>

De los factores genéticos y moleculares cabe destacar que la expresión de los genes *Notch*, *BMP*, *Eph/ephrins*, *Noggin* y *Shh* es capaz de inducir la neurogénesis y la morfogénesis embrionaria.

Los neurotransmisores participan como factores que regulan la neurogénesis en el cerebro adulto. Entre los más estudiados se encuentran el *glutamato*, *serotonina*, *noradrenalina*, y la *dopamina*. El *glutamato* se considera el neurotransmisor más importante para la función del encéfalo y se sabe que regula la neurogénesis en cerebros adultos.

Conforme incrementa la edad, la tasa de neurogénesis en el cerebro adulto disminuye. Sin embargo, al inducir la neurogénesis en el giro dentado, se observa una mayor proliferación en animales maduros que en animales jóvenes, probablemente por mayor plasticidad neuronal en las etapas tempranas del desarrollo.

b. Factores externos: factores ambientales.<sup>24</sup>

Se sabe que la **actividad física**, los ambientes enriquecidos, la restricción energética y la modulación de la activación neuronal, entre otros factores, actúan como reguladores positivos de la neurogénesis.

## 2. Neuroplasticidad

La *plasticidad cerebral* hace referencia a la capacidad del sistema nervioso de cambiar su estructura y funcionamiento a lo largo de su vida a modo de reacción a la diversidad del entorno. <sup>25</sup>

La *neuroplasticidad* permite a las neuronas regenerarse anatómica y funcionalmente para así crear nuevas conexiones sinápticas. Es, concretamente, la facultad del cerebro

para recuperarse y reestructurarse, y permite al cerebro -y con esto al ser humano- reponerse ante trastornos o lesiones, pudiendo reducir las alteraciones estructurales que existan en él, aunque no es una capacidad exclusiva del cerebro dañado. En etapas de desarrollo, la neuroplasticidad es de suma relevancia en cuanto al desarrollo y refinamiento de los circuitos cerebrales.<sup>26</sup>

- ¿Qué es la *reserva cognitiva*?

Se conoce como *reserva cognitiva* a la acumulación de la experiencia y la estimulación de las capacidades mentales a lo largo de la vida. Se podría entender como un “capital” o “patrimonio” mental que, cuanto mayor sea, más colaborará a compensar los efectos en la eficiencia de nuestras capacidades cognitivas cuando éstas se vean deterioradas por cualquier causa. La *reserva cognitiva* no funciona a modo de factor preventivo del deterioro cognitivo, pero sí contribuye a retrasar su posible aparición, puesto que promueve una red neuronal más resistente.<sup>27</sup>

Aunque no existan actividades concretas para reducir el riesgo de sufrir demencia, existen una serie de prácticas recomendables para mantener la actividad cerebral y favorecer la *reserva cognitiva*, como, por ejemplo, llevar a cabo actividades nuevas en nuestra rutina y plantear pequeños retos para nuestra vida cotidiana.<sup>27</sup>

### **3. Análisis de la situación**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más frecuente de demencia en adultos. Se calcula que 1 de cada 10 personas mayores de 65 años padece algún tipo de demencia y, aproximadamente, un 75% de los casos es debida a la EA. Actualmente, 46 millones de personas en todo el mundo sufren EA u otros tipos de demencia. De ellas, 8 millones se encuentran en Europa y 800.000 en España. Se calcula que, en estos momentos, el 10% de los mayores de 65 años y un tercio de las personas que tienen 85 años o más padecen algún tipo de demencia. Esta prevalencia puede llegar al 50% en mayores de 90 años.<sup>28</sup>

El DCL constituye uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados.<sup>29</sup> A pesar de que el DCL sea el precursor de la EA, no todas las personas

diagnosticadas con DCL desarrollarán necesariamente la EA. De hecho, los pacientes pueden permanecer estables indefinidamente o incluso mejorar. Sin embargo, existe un riesgo del 10% al 15% por año de padecimiento de DCL de que se progrese a EA, por lo que es necesario que los médicos continúen supervisando y realizando evaluaciones para detectar nuevos cambios cognitivos. En cuanto a la prevalencia entre sexos, en el año 2018 en España, se realizó un estudio que tasó la prevalencia del DCL en mayores de 65 años en un 18,5% de la población. Además, las mujeres presentaban unas tasas significativamente más elevadas que las de los hombres: 18,5 y 14,3 %, respectivamente.

30

Todos estos datos fundamentan la necesidad de la implementación de terapias para frenar la exposición al deterioro cognitivo al que se prevé que llegará la población europea.

#### **4. Justificación del programa.**

La alarmante situación de la población frente al DCL y los datos epidemiológicos referentes al mismo, vierten sus conclusiones en la necesidad de actuación para paliar su avance. El crecimiento exponencial de las personas afectadas con DCL y las previsiones de que en futuro este número aumente, hacen que su prevención sea una prioridad en las intervenciones de la salud pública.

Recientes investigaciones han demostrado que el ejercicio físico tiene efectos neuroprotectores.<sup>19</sup> En los últimos años se ha demostrado que esta terapia no farmacológica es capaz de retrasar la aparición de la EA e incluso de revertir el DCL. Además, dentro de todas las áreas que se pueden ver alteradas por el deterioro cognitivo, el ejercicio físico ha demostrado tener un fuerte efecto beneficioso sobre el hipocampo y el giro dentado.<sup>16</sup>

Asimismo, otros estudios han concluido que la implementación del ejercicio físico tanto aeróbico como anaeróbico en la vida diaria del adulto<sup>31</sup>, y la realización de ejercicios con mancuernas<sup>32</sup>, banda elástica<sup>33</sup>, pilates<sup>34</sup> y *exergaming*<sup>35</sup> pueden mejorar la condición de los usuarios con DCL.

Por todo ello, se ha elaborado a continuación un programa de ejercicio terapéutico dirigido a una determinada población que padezca, bajo diagnóstico, DCL, por los efectos beneficiosos que podría acarrear llevarlo a cabo. Asimismo, también se ha añadido una serie de rutinas que consideramos necesarias desde el punto de vista de la Fisioterapia, tales como el estiramiento y técnicas de relajación, ya que ambas son rutinas saludables que beneficiarán al usuario después del ejercicio. El estiramiento resulta necesario cuando se realiza ejercicio físico, además de tener numerosos efectos beneficiosos sobre la musculatura directamente<sup>36</sup>. Por otro lado, las técnicas de relajación nos resultan de suma importancia, ya que para prevenir la EA o revertir el DCL es necesario modificar algunos factores de riesgo, en este caso, el estrés.<sup>37</sup>

## **5. Objetivos**

### *- Generales*

→ Prevenir la aparición de la EA en personas con DCL mediante la aplicación de ejercicio físico.

### *- Específicos*

→ Conocer la importancia del ejercicio físico para prevenir la EA.

→ Adquirir conocimientos de los diferentes tipos de ejercicios existente para realizarlos de manera correcta.

→ Incorporar el ejercicio físico en las actividades de la vida diaria tras la realización del programa.

## **6. Metodología.**

La población diana de este programa serán adultos que hayan sido diagnosticados de DCL. Para ello, se evaluará mediante diferentes pruebas neuropsicológicas a los individuos que refieren signos y síntomas propios del deterioro. Una vez se haya diagnosticado a los usuarios, se escogerá una muestra de 60 individuos, siendo la mitad de ellos hombres y la otra mitad, mujeres. Esta división por sexos se ha ideado atendiendo a los criterios estadísticos y para comprobar si el efecto del ejercicio terapéutico en

mujeres es distinto que en hombres, dado que existen diferencias hormonales que podrían variar el resultado de este.

Para ser partícipes en el programa, deben ser cumplidores de una serie de criterios de inclusión:

- Ser diagnosticado de DCL.
- Tener entre 55 y 70 años.

El programa también presenta los siguientes criterios de exclusión:

- Haber participado en otro programa de prevención.
- Recibir tratamiento farmacológico.
- Realizar actividad física de manera regular.
- Presentar enfermedades cardiovasculares, musculoesqueléticas o psiquiátricas que dificulten la realización de ejercicio físico.

La duración total del programa será de 6 meses. Al tercer y sexto mes de tratamiento, se realizarán diferentes pruebas neuropsicológicas para controlar la evolución de los usuarios. Esto se hará con las mismas pruebas con las que se les diagnosticó el deterioro. Así se podrá evaluar si existen mejoras con respecto a los resultados iniciales previos al tratamiento.

La muestra (N=60) se dividirá en 5 grupos de 12 personas cada uno, siendo 6 de ellas mujeres y los otros 6 hombres.

El lugar donde se desarrollará el programa será un gimnasio, el cual dispondrá de tres salas diferentes, equipadas cada una con el material necesario para realizar los ejercicios de Fisioterapia. Las salas serán las siguientes y estarán equipadas con los siguientes materiales:

*Sala 1: Lunes.*



En la sala 1 habrá 12 cintas de correr. La sala dispondrá también de 24 mancuernas de 1'5 kg y 24 de 3 kilos, ya que a medida que avance el programa, los usuarios irán tolerando mejor estas cargas y será necesario incrementar el peso para aumentar la dificultad. Para el *exergaming*, la sala dispondrá de 12 equipos con 3 columnas de luz cada uno. Para los estiramientos y la relajación, tendrá 12 esterillas.

*Sala 2: Miércoles.*

La sala número 2 dispondrá de 12 *steps*, 12 esterillas y 12 *fitballs*, una para cada uno de los individuos. Para el *exergaming*, la sala contará con 12 tableros con 9 agujeros cada uno.

*Sala 3: Viernes.*

En la sala número 3 habrán 12 elípticas y 24 bandas elásticas, 12 de ellas serán de una resistencia menor y las restantes tendrán una resistencia mayor. Para la realización del *exergaming*, en la sala habrá 12 alfombras interactivas. Para los estiramientos y los ejercicios de relajación, habrá 12 esterillas.

Las sesiones diarias tendrán dos horas de duración, pero solo una hora y media corresponderá a la realización de ejercicio físico, ya que la media hora restante será para realizar los cambios entre un ejercicio y otro y también para los descansos después de cada ejercicio. Cada semana se cambiarán los horarios de los grupos, para que de esta manera los datos estadísticos no se vean sesgados por un horario fijo que pueda afectar a los usuarios. El horario de la primera semana será el siguiente:

Horas:	Lunes	Miércoles	Viernes
8:00 - 10:00	Grupo 1	Grupo 5	Grupo 4
10:00 - 12:00	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 5
12:00 - 14:00	Grupo 3	Grupo 2	Grupo 1
16:00 - 18:00	Grupo 4	Grupo 3	Grupo 2
18:00 - 20:00	Grupo 5	Grupo 4	Grupo 3

El rotatorio entre los diferentes grupos se hará de manera que, cada grupo, rotará el próximo día de entrenamiento a un horario posterior con respecto a la sesión anterior. De manera que, si un grupo ha entrenado un determinado día de 8 a 10, la próxima sesión le corresponderá el horario de 10 a 12, y así consecutivamente. Los horarios de las sesiones serán de ocho a diez de la mañana, de diez a doce, de doce a dos de la tarde, de cuatro de la tarde a seis, y de seis a ocho. De esta manera, el grupo al que se le corresponda el horario de seis a ocho, tendrá que tener en cuenta que en la próxima sesión su horario será a las 8 de la mañana. Aún así, los monitores, que serán 2 fisioterapeutas por cada grupo, les recordarán a los usuarios al final de las clases el horario del próximo día, para evitar así cualquier confusión.

### **Etapas de la metodología**

La metodología se dividirá en las siguientes etapas:

- Primera etapa: durante esta etapa se les entregará un tríptico informativo a los usuarios a los que se les haya detectado DCL para ser participantes en el programa. Tendrán un margen de 1 mes para solicitar plaza. Pasado el mes se hará una selección de los 60 usuarios que cumplan los criterios de inclusión.

- Segunda etapa: en esta etapa se les ofrecerá a los usuarios seleccionados una charla informativa del programa, donde se les explicará la importancia de realizar ejercicio físico de manera continuada y mantener una vida activa, así como las consecuencias que puede conllevar el no realizarlo. Además, se les enseñará qué tipos de ejercicios van a realizar durante el programa y la explicación de cada uno de ellos. Cada uno se llevará a casa un *planning* semanal para recordar los días de entrenamiento.

- Tercera etapa: consistirá en el desarrollo del programa de ejercicios. Esta etapa está compuesta por una serie de ejercicios grupales, los cuales se realizarán en 72 sesiones, de 1 hora y media cada una, y que acumularán un total de 108 horas. Esta etapa tendrá una duración total de 6 meses.

- Cuarta etapa: esta etapa se corresponde con el sexto mes de tratamiento. Se realizará una evaluación final para observar los cambios existentes entre el mes previo al tratamiento y los 6 meses de tratamiento.

## Desarrollo del programa

### **6.1. PRIMERA ETAPA**

En esta etapa los médicos deben diagnosticar mediante una serie de pruebas a los usuarios con DCL. Para ello utilizarán diferentes pruebas neuropsicológicas como el *Mini Mental State Examination*, que no solo ayuda a detectar el DCL sino también a seguir su evolución. En este *test* se le realizan al individuo diferentes preguntas para evaluar su función cognitiva. En ellas se valora la orientación espacial, temporal, la fijación, la atención, el cálculo, el recuerdo y el lenguaje. La puntuación máxima en este *test* es de 30 puntos. Si presenta una puntuación de 27 o más, se considerará que está dentro de la normalidad. Sin embargo, si es de 24 o inferior, el individuo puede padecer una alteración cognitiva, la cual puede clasificarse como DCL si está entre 12 y 24 puntos, o como demencia si está entre 9 y 12 puntos. Además, existen otros *test* como el *test* de los 7 minutos y el *test* del reloj, otros dos *test* de cribado con los que se puede diagnosticar al paciente con DCL.

Test de Cribado de Deterioro Cognitivo	
<b>Test de Cribado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mini-Mental State Examination (MMSE)</li> <li>✓ Informant Questionnaire on Cognitive (IQCODE)</li> <li>✓ Test del reloj</li> <li>✓ Test de los 7 minutos</li> <li>✓ Cognitive State Test (COST)</li> <li>✓ Literacy-Independent Cognitive Assessment (LICA)</li> <li>✓ Mini-Cog</li> <li>✓ Test Your Memory</li> </ul>	<b>Lenguaje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Boston Naming Test (BNT)</li> <li>✓ SET Test</li> <li>✓ Control Oral Word Association (COWA)</li> <li>✓ Test Boston para el Diagnóstico de Afasia (TBDA)</li> </ul>
<b>Atención</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Test de Stroop</li> <li>✓ Trail Making Test A (TMT-A)</li> <li>✓ Trail Making Test B (TMT-B)</li> <li>✓ Tareas de cancelación</li> </ul>	<b>Praxias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Imitación de posturas</li> <li>✓ Envía una carta</li> <li>✓ Test del reloj</li> <li>✓ Figura compleja del Rey</li> <li>✓ Test de cubos</li> </ul>
<b>Funciones Ejecutivas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Bateria Behavioral Assessment: Disexecutive Syndrome (BADS)</li> <li>✓ Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</li> <li>✓ Test de Estrategias de Memoria (TEM)</li> <li>✓ Frontal Assessment Battery (FAB)</li> </ul>	<b>Agnosias</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Visual Objects Space Perception Battery (VOSP)</li> <li>✓ Test de Popperoutter</li> <li>✓ Test de orientación de líneas</li> <li>✓ Test de reconocimiento facial</li> </ul>
<b>Memoria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Wechsler Memory Scale (WMS-III)</li> <li>✓ Tareas de listas de palabras: CVLT, AVLT, TAVET, etc.</li> <li>✓ Test de reproducción visual de Benton</li> <li>✓ Tareas de span de dígitos</li> </ul>	<b>Estudios Graves</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Mini-Mental Severe</li> <li>✓ Severe Cognitive Impairment Rating Scale (SCIRS)</li> <li>✓ Severe Impairment Battery (SIB)</li> <li>✓ Severe Cognitive Impairment Profile (SCIP)</li> </ul>

Abizanda S, Rodríguez M. Tratado de Medicina Geriátrica. Barcelona, España: Elsevier; 2015.

38

Una vez se haya diagnosticado a los individuos con DCL, se procederá a entregarles un tríptico informativo a cada uno donde estará toda la información necesaria sobre el programa. En el tríptico se explicará resumidamente los beneficios que aporta el ejercicio físico, las consecuencias que se producirán si no se practica y los ejercicios que se realizarán en el programa. A través del tríptico se les ofrecerá un teléfono de contacto y un correo electrónico para que soliciten plaza. Estos usuarios, desde que reciban el folleto informativo, tendrán un mes de margen para solicitar la plaza. Una vez concluido ese tiempo no será posible participar en él. Pasado el mes se hará una selección, teniendo en cuenta tanto los criterios de inclusión como los de exclusión. Se completará el cupo cuando se hayan seleccionado a 30 hombres y a 30 mujeres que cumplan estos criterios.

## 6.2. SEGUNDA ETAPA

Durante esta etapa, previa al comienzo de los ejercicios, se llevará a cabo una charla informativa con los participantes del programa. En dicha reunión, serán informados de la importancia que tiene la realización de ejercicio físico y qué tipo de rutina van a seguir en los próximos seis meses.

Se les explicará que, según se ha demostrado recientemente, la realización de ejercicio físico ofrece un efecto neuroprotector y una mejora de la función cognitiva. Además, se les explicará que no solo se puede retrasar la aparición de la EA y otras demencias mediante el ejercicio, sino que, mediante él, también se puede revertir el DCL hasta un estado de normalidad. Por último, se hará especial hincapié en la necesidad de implementar esta rutina en su vida diaria una vez el programa haya terminado, ya que el hecho de llevar a cabo una vida sedentaria no colabora con el mantenimiento del mejorado estado cognitivo que se espera adquirir con el programa.

A continuación, se expondrán los diferentes tipos de ejercicios que van a realizar a lo largo del programa:

1. Ejercicio aeróbico: ejercicio de intensidad baja o media mantenido en el tiempo que activa las fibras musculares de contracción lenta. Este tipo de ejercicio se llevará a cabo mediante el uso de cintas de correr, *steps* o elípticas. El beneficio fundamental de este tipo reside en la mejora de la salud cardiovascular y el incremento de la resistencia al esfuerzo. Su duración en cada sesión será de 20 minutos.

2. Ejercicio anaeróbico: ejercicio de alta intensidad pero corta duración. Se ejercitan las fibras musculares de contracción rápida y potencian la musculatura. Todos estos ejercicios serán realizados cada día en una zona diferente del cuerpo, siendo un día a la semana dedicado a miembro superior, otro día al *core* y el día restante al miembro inferior. Su duración será de 20 minutos por sesión.

3. Exergaming: se trata de la combinación de ejercicio físico con dispositivos de realidad virtual. Se ha demostrado que son de gran utilidad en cuanto a estimulación cognitiva, por lo que se fundamenta su implementación en este programa. Cada día se dedicarán 15 minutos a realizar este tipo de actividad.

4. Estiramientos: cada día, al finalizar los ejercicios, se realizarán estiramientos de cuello, miembro superior y miembro inferior. Aunque los estiramientos no evidencian efectos neuroprotectores tienen otros numerosos beneficios para la salud neuromuscular, y por tanto es necesario añadirlos al programa para su realización en cada sesión. Para ello se dedicarán 10 minutos.

5. Relajación: recientemente se ha evidenciado que un alto nivel de estrés perjudica la función cognitiva y aumenta las probabilidades de que el sujeto que lo sufra padezca DCL.<sup>39</sup> Por tanto, se incorporará también una rutina de relajación diaria que se realizará en el programa, ocupando 15 minutos de tiempo. La relajación se llevará a cabo mediante ejercicios de Fisioterapia Respiratoria, concretamente mediante ejercicios diafragmáticos, y a través de la técnica de relajación progresiva de Jacobson. La técnica de Jacobson consta de contracciones progresivas de corta duración de diferentes partes del cuerpo, empezando desde distal hacia proximal, con la finalidad de alcanzar la máxima relajación mental junto con la muscular. Tanto esta técnica como los ejercicios de Fisioterapia Respiratoria serán guiados por los fisioterapeutas.

Todos los días, antes de empezar, se hará un calentamiento previo, el cual constará de una movilidad articular simple, y series de estiramientos dinámicos.

### 6.3. TERCERA ETAPA

Corresponde con los seis meses de realización del programa de ejercicios. Las sesiones tendrán una hora y media de duración, sin contar los periodos de descanso entre un ejercicio y otro, por lo que estará compuesto de 72 sesiones y tendrá una duración total de 108 horas. El programa se efectuará tres días a la semana: lunes, miércoles y viernes. Durante estos días, los usuarios realizarán la rutina de ejercicios que se explicó en la anterior etapa, pero teniendo en cuenta que los ejercicios aeróbicos, anaeróbicos y el *exergame*, serán diferentes entre estos días para crear dinamismo en el programa y con ello más adherencia al tratamiento.

A continuación, se expone en una tabla la rutina que seguirán los participantes de este programa.

Duración	Lunes (Sala 1)	Miércoles (Sala 2)	Viernes (Sala 3)
10 minutos	Calentamiento	Calentamiento	Calentamiento

20 minutos	Tapiz rodante	<i>Step</i>	Elíptica
20 minutos	Mancuernas: miembro superior	<i>Core</i> y pilates	Bandas elásticas: miembro inferior
15 minutos	<i>Exergame</i>	<i>Exergame</i>	<i>Exergame</i>
10 minutos	Estiramiento	Estiramiento	Estiramiento
15 minutos	Relajación	Relajación	Relajación

### - Lunes

Todos los lunes durante estos seis meses de programa, los usuarios acudirán a la sala número 1. En primer lugar, se realizará un calentamiento global de diez minutos, donde se realizarán movilizaciones de tobillos, rodillas, cadera, hombros, codos, muñecas, dedos y cuello. Este calentamiento se repetirá también los miércoles y los viernes al inicio de la sesión. Después de éste, cada uno de los usuarios hará tapiz rodante durante 20 minutos caminando a un ritmo rápido. Si durante el ejercicio algún individuo presenta dificultad para realizarlo se disminuirá la intensidad, intentando evitar la interrupción de la actividad. Se dejará un margen de recuperación después del tapiz rodante de unos minutos, continuando posteriormente con el ejercicio anaeróbico.

Los lunes el ejercicio anaeróbico será de miembro superior y se hará mediante el uso de mancuernas. La duración total de esta actividad es también de 20 minutos. Se realizarán tres series de cada ejercicio, y cada una de ellas contará con diez repeticiones. Se llevarán a cabo diferentes ejercicios de miembro superior para fortalecer la musculatura, según el grupo muscular que se quiera trabajar. Los ejercicios son los siguientes para la siguiente musculatura:

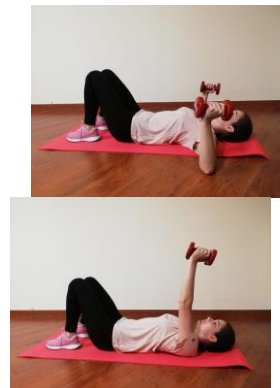
Bíceps braquial, braquial anterior y braquiorradial.



Tríceps braquial.






Pectoral mayor, deltoides anterior y tríceps braquial.



Deltoides fibras medias y supraespinoso.



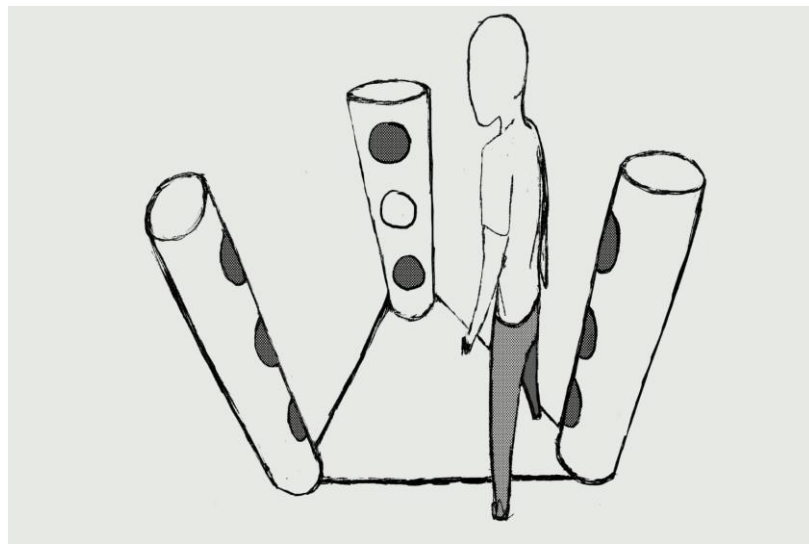


<p>Dorsal ancho, redondos y deltoides posterior.</p>	
<p>Deltoides anterior y medio, tríceps y supraespinoso.</p>	
<p>Deltoides anterior y coracobraquial.</p>	

\*Imágenes de elaboración propia

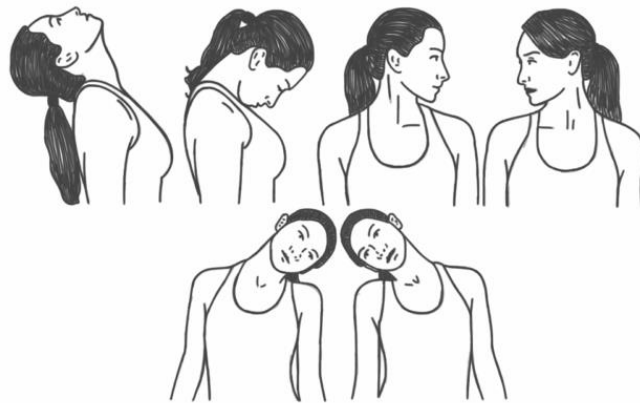
Para innovar en el tratamiento, se ha decidido incorporar el *exergaming* dentro del programa. El *exergame* o *exergaming* es una nueva herramienta tecnológica que combina la actividad física con videojuegos. Son numerosos los estudios que demuestran los efectos beneficiosos del *exergame* en la cognición, en la memoria verbal, la función ejecutiva, entre otros. Por ello, los lunes, miércoles y viernes, se dedicarán 15 minutos para realizarlo. En este *exergame*, que se realizará todos los lunes, cada uno de los usuarios estará situado en la zona central de un triángulo equilátero. En cada una de sus esquinas, habrá una columna con tres luces diferentes colocadas a diferentes alturas. En la parte más alta se encontrará una luz roja, en la parte media una luz amarilla, y en la parte más baja una luz verde. El *exergame* comenzará cuando el participante esté colocado en la zona central del triángulo. Una vez dentro, una señal sonora le avisará de que el comienzo de la actividad será en 3 segundos. Seguida a esta señal, sonará otra señal sonora diferente que indicará que una de las luces de los tres postes se ha encendido. En

ese instante, el usuario deberá buscar lo antes posible el poste que ha encendido alguna de sus luces y golpearla. Si es la luz roja la que se ha encendido, el participante deberá golpearla con el puño; si es la amarilla, deberá golpearla con la rodilla; y si es la verde, tendrá que golpearla con el pie. Tras golpear la luz, el usuario deberá volver rápidamente a su posición inicial central, esperando la nueva señal sonora que indicará su nuevo destino. A medida que avance el programa, el monitor podrá realizar pequeñas modificaciones dentro del *exergame* para aumentar su dificultad.

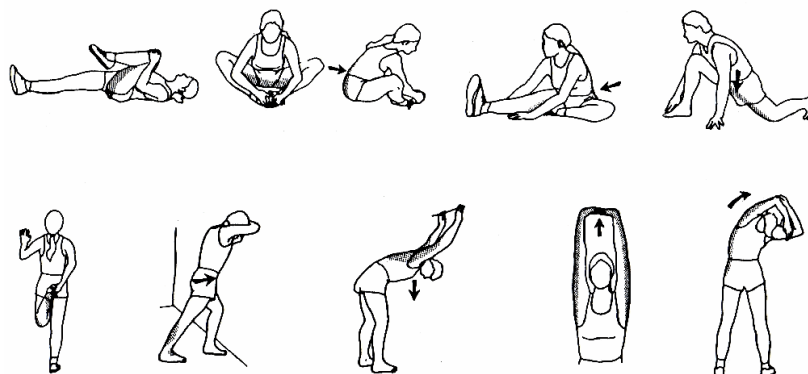


\*Imagen de elaboración propia

Seguidamente, se realizarán estiramientos de diferentes grupos musculares del cuerpo, comenzando por el cuello y miembro superior y finalizando en el miembro inferior. El estiramiento se mantendrá durante 30 segundos y se realizará una vez en cada músculo. Aunque el estiramiento no presente evidencias sobre su utilidad para el mantenimiento de la cognición, es una técnica saludable e importante de añadir a la rutina diaria, especialmente cuando se realiza ejercicio físico. Algunos de los estiramientos que se harán serán los siguientes:



40



41

A continuación, se realizarán ejercicios de relajación, donde incluiremos ejercicios respiratorios y la técnica de Jacobson. Ambos ejercicios guiados ayudarán principalmente a reducir los niveles de estrés, el cual se ha descubierto que es un factor de riesgo muy importante para prevenir la EA. <sup>37,42</sup> La duración de estos ejercicios será de quince minutos.

Los ejercicios respiratorios que realizaremos durante el programa serán ejercicios diafragmáticos. Estos ejercicios no sólo intentarán evitar factores de riesgo como el estrés, sino que también ayudarán a reeducar la mecánica ventilatoria de los usuarios, la cual es necesaria durante el ejercicio y para la recuperación posterior. <sup>39</sup>

Por último, se realizarán los ejercicios de relajación. En cuanto a la técnica de Relajación Progresiva de Jacobson (RPJ) cabe destacar que es un medio de relajación que favorece el reposo, ya que permite al individuo conocer la relación entre estado muscular tenso y estado mental tenso y conseguir la relajación a partir de esto. Para llevar a cabo este método utilizamos 10 minutos de tiempo del total dedicado a esta parte del programa, ya que su realización es lenta. La técnica básica de este método es la tensión-relajación

de diferentes grupos musculares, cuya finalidad es reconocer la diferencia entre el estado tensional y el estado de reposo del cuerpo. Se realiza una contracción de unos 10-15 segundos, y posteriormente se lleva a cabo una relajación lenta de la musculatura implicada. Se comienza desde distal hacia proximal en segmentos corporales. De este modo, si comenzamos por el miembro inferior, se pedirá a los usuarios la contracción-relajación del pie, luego del pie y de la pierna juntos y luego del pie, de la pierna y del muslo; y de esta manera se continúa hasta la totalidad del cuerpo. Durante esta técnica la mente debe estar concentrada en los grupos musculares que se activan.<sup>43</sup>








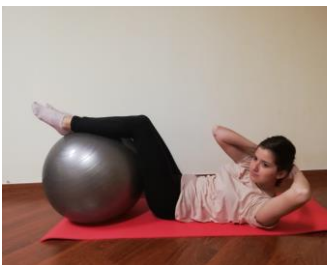






### - Miércoles

Los miércoles se comenzará la sesión en la sala 2 y como el resto de los días de tratamiento, los usuarios realizarán un previo calentamiento de diez minutos donde movilizarán todas las articulaciones. Tras el calentamiento, cada uno hará uso de un *step* para realizar el ejercicio aeróbico. En este caso, la clase estará guiada por normas que darán los monitores, ya que no es un ejercicio seguido por la inercia como el tapiz rodante. Con el *step* delante, los participantes deberán subir una sola pierna para cargar su peso en ella y luego bajar, volver a la posición inicial y repetirlo con la pierna contraria. Esta actividad se hará de manera rítmica durante una serie 15 de repeticiones por cada pierna. Posteriormente se hará el mismo ejercicio, pero se dará la orden de “subir la rodilla contraria al pecho”, de manera que aumente ligeramente la intensidad del ejercicio. En las siguientes órdenes se sumará “dar palmadas” a la hora de subir la pierna, para combinar el movimiento de miembro superior y miembro inferior. Los ejercicios se realizarán de manera que la nueva orden sea el sumatorio de las anteriores más una nueva. Las órdenes pueden variar cada miércoles, de manera que no se siga una rutina monótona, ya que con el *step* se podrá variar en cuestión de ejercicios y requerimientos.

Después del descanso que sigue al ejercicio aeróbico, los participantes realizarán una rutina de ejercicio anaeróbico orientada al fortalecimiento del *core*, que es lo que conocemos como faja abdominal. Esta rutina está formada por ejercicios de pilates que serán realizados con una *fitball*. Un estudio ha revelado que tanto la implementación del método Pilates como el fortalecimiento del *core* resultan beneficiosos en materia de mejora de cognición en adultos, pues demostró mejorar la cognición general, el lenguaje y la abstracción.<sup>34</sup> Los ejercicios se realizarán en tres series de diez repeticiones cada una y presentan diferentes dificultades. De esta manera, los usuarios podrán cambiar de

ejercicio una vez hayan mejorado en cuanto a fuerza y coordinación. Esto también aporta dinamismo a la rutina al tener diversos tipos de ejercicios para el mismo grupo muscular.

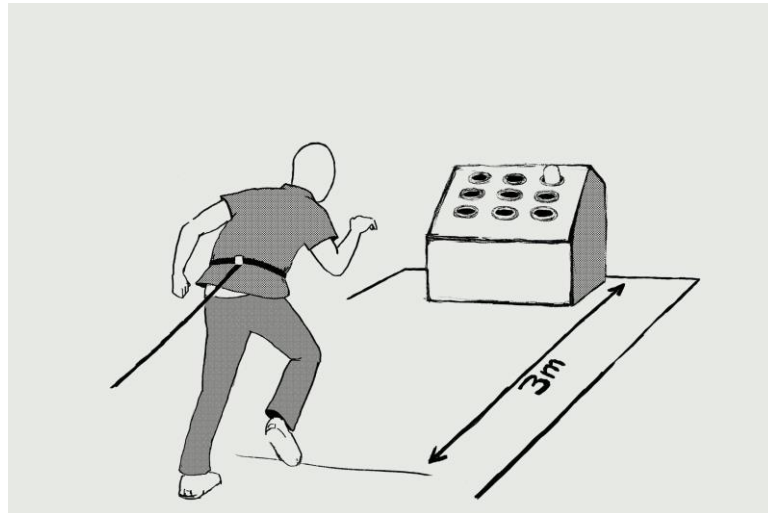
A continuación, se presenta una tabla que expone los diferentes ejercicios acorde con su respectiva dificultad:

Menor intensidad	Intensidad media	Mayor intensidad
		
		 
		
	 	



\*Imágenes de elaboración propia

Al igual que la sesión anterior, se realizarán 15 minutos de *exergaming*. En este caso, esta actividad será la siguiente: el usuario se encontrará a tres metros de un tablero con nueve agujeros, de los cuales aparecerá indistintamente una determinada figura. En cuanto ésta aparezca, el participante, que se encontrará atado a unas gomas de resistencia en la pared mediante un cinturón, debe correr hacia el tablero y tocar el agujero por el que apareció la figura. Una vez toque el agujero, deberá volver a la posición de partida lo antes posible para tocar de nuevo el siguiente agujero. La velocidad en la que el juego se repite irá aumentando en cada repetición, añadiendo dificultad a la prueba. El hecho de que el paciente esté sujeto por gomas elásticas le añade intensidad al ejercicio, y esta misma intensidad puede ir aumentando en resistencia (según la dureza de las gomas) una vez el usuario mejore en forma física y resistencia. Este ejercicio combina el ejercicio físico con la coordinación y la memoria a corto plazo, ya que la figura sólo emerge durante tres segundos y el usuario ha de recordar el lugar donde ésta apareció.



\*Imagen de elaboración propia

La clase finalizará con 10 minutos de estiramientos y, finalmente, 15 minutos de ejercicios diafragmáticos y ejercicios de relajación mediante la técnica RPJ.

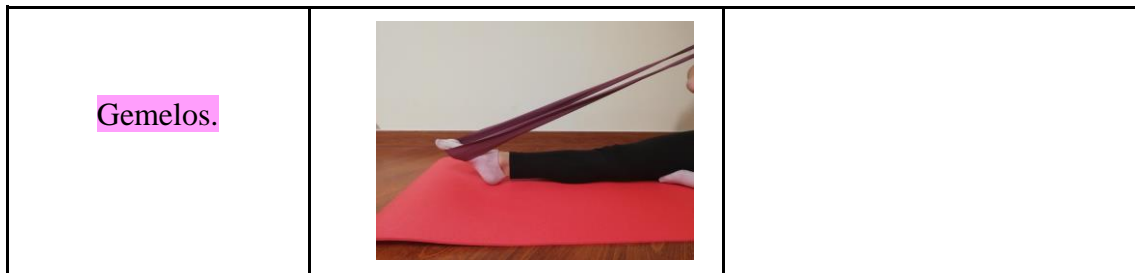
#### - **Viernes**

Cada viernes se seguirá la rutina de las anteriores sesiones, pero se realizará en la sala 3. En primer lugar, se dedicarán diez minutos para hacer un calentamiento global del cuerpo. Al igual que el resto de los días, se comenzará por los tobillos y se seguirán las articulaciones de podal hacia cefálico, terminando en la cabeza. Posteriormente los participantes harán una sesión de ejercicio aeróbico de media intensidad, pudiendo esta reducirse en caso de que sea necesario. Este día de la semana el ejercicio aeróbico se realizará con la bicicleta elíptica.

Tras el descanso de unos minutos que se requiere después del anterior ejercicio, se realizarán los ejercicios anaeróbicos programados para este día. Los viernes se ejercitará el miembro inferior mediante el uso de bandas elásticas. Esta actividad, al igual que el resto de las sesiones, durará 20 minutos. Con la banda elástica se trabajarán los grandes grupos musculares de los miembros inferiores. A continuación, se presenta una tabla que explica de manera visual la realización de los diferentes ejercicios, los cuales se realizarán en series de tres con diez repeticiones por serie, al igual que el resto de los días.

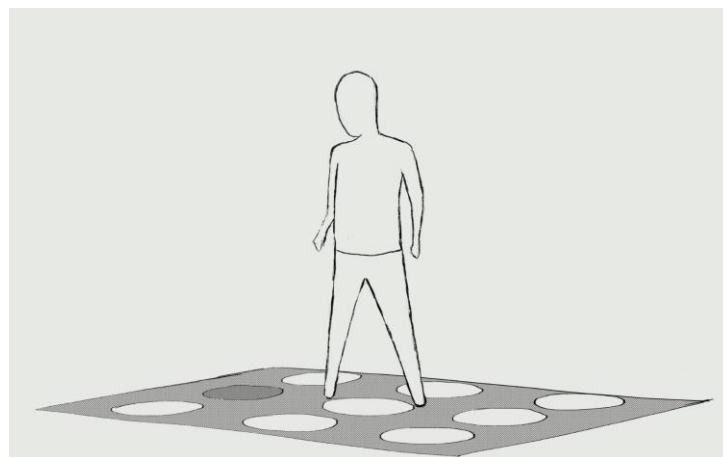
<p>Psoas ilíaco.</p>		
<p>Glúteo mayor.</p>		
<p>Abductores de cadera.</p>		
<p>Aductores de cadera.</p>		
<p>Cuádriceps.</p>		
<p>Isquiotibiales.</p>		





\* Imágenes de elaboración propia

Una vez los usuarios hayan terminado las repeticiones de todos los ejercicios anteriores, se hará una sesión de *exergaming* de 15 minutos de duración. Este *exergame* se realizará en una alfombra interactiva localizada en el suelo. En ésta habrá nueve celdas, las cuales contendrán en su interior un círculo que se iluminará durante la actividad. El usuario, para iniciar el juego, deberá colocarse sobre la plataforma en la posición que le haya ordenado el monitor (de pie, tumbado, de rodillas...). A partir de ese momento comenzarán a iluminarse diferentes círculos de la alfombra, los cuales deberá ir tocando el participante lo antes posible y con las diferentes partes del cuerpo que le haya ordenado el monitor. Cuando el sujeto toque el círculo iluminado inmediatamente se iluminará otro, de manera que irá tocando un círculo tras otro mediante la realización de movimientos rápidos y coordinados. Este *exergame* se puede realizar de diferentes maneras y posturas, según el requerimiento del ejercicio. Por ejemplo, los usuarios pueden partir desde una posición con las manos apoyadas en dos celdas de la alfombra y deberán tocar el resto de celdas que se vayan iluminando únicamente con sus pies. Durante las primeras semanas se adaptará el ejercicio y la rapidez a los usuarios, pero a medida que el programa avance se irá incrementando la intensidad y la rapidez.



\*Imagen de elaboración propia

Finalmente, siguiendo la rutina de los días de tratamiento anteriores, se procederá a realizar una sesión de 10 minutos de estiramiento y finalmente se dedicarán 15 minutos a los ejercicios diafragmáticos y la relajación mediante la técnica RPJ.

Cuando se cumpla el tercer mes desde el inicio del programa, se someterá a los participantes a las mismas pruebas diagnósticas con las que fueron evaluados en la primera etapa, con la finalidad de comprobar la efectividad del ejercicio físico a corto plazo.

#### **6.4. CUARTA ETAPA**

Esta última etapa se corresponde con la finalización del programa en el sexto mes. En ella se reevaluará la función cognitiva de los usuarios que han participado en el programa. Para ello se utilizarán las mismas pruebas neuropsicológicas que se emplearon al inicio del programa, observando si existen diferencias significativas entre antes del tratamiento y el final de este, así como si hay semejanza entre los resultados de los participantes hombres y las mujeres. Además, se le hará entrega a cada uno de los individuos una encuesta de satisfacción para que valoren la calidad del programa y para que manifiesten si han notado mejoras o cambios con respecto a su situación física, psíquica o emocional previa al programa. Por último, se hará hincapié en la importancia de aplicar estas rutinas de ejercicio en sus actividades de la vida diaria, ya que serán relevantes para mantener las condiciones físicas y cognitivas adquiridas y para desarrollarlas aún más.

### **7. Discusión.**

Los recientes estudios sobre el efecto del ejercicio físico en ratas y humanos con DCL vierten luz sobre una nueva metodología de tratamiento que pueda ser realmente efectiva para la prevención de la EA o para el mantenimiento de una buena función cognitiva en casos de DCL. Hasta ahora, esta vía de tratamiento estaba comprendida en su totalidad por las terapias farmacológicas, y con este proyecto se intenta proponer una vía diferente de tratamiento.

El poder que tiene el ejercicio físico sobre el ser humano sano resulta cada vez más evidente, y los recientes hallazgos sobre su efecto en personas que padecen DCL son claramente esclarecedores sobre el gran arma terapéutica que tenemos a nuestra disposición.

Se ha demostrado científicamente la utilidad de distintos tipos de ejercicios (aeróbicos y anaeróbicos), pues su realización ha dado resultados positivos en cuanto a la mejoría de los síntomas, especialmente en lo que a la mejora de la función cognitiva se refiere. Diversos estudios en ratas con EA (inducida en laboratorio) concluyeron que la realización de ejercicio aeróbico mejoraba los síntomas propios de la enfermedad. En el estudio realizado por Baek, S. et al. (2016) se evidenció una mejora de la memoria a corto plazo y del aprendizaje espacial <sup>44</sup>, posteriormente, un estudio de Wu, C. et al. (2018) evidenció que el ejercicio aeróbico de treinta minutos de duración logró inhibir la disfunción cognitiva causada por la EA tras observar los resultados que obtuvo el ratón al cruzar un laberinto con obstáculos, siendo esta capacidad medida antes y después de la realización del ejercicio físico <sup>45</sup>. En 2019, Schmidt et al. compararon la efectividad del ejercicio físico en ratones con EA. Este estudio concluyó que, aunque ambos tipos de ejercicio tenían la capacidad de paliar los síntomas de la enfermedad, el ejercicio de fuerza es más efectivo que el ejercicio aeróbico. <sup>46</sup> En cuanto a los humanos, se ha demostrado que los efectos del ejercicio físico mejoran la plasticidad sináptica y los problemas de memoria. <sup>47</sup> Sin embargo, en humanos se ha estudiado tanto el ejercicio aeróbico como el anaeróbico y éste, además, utilizando diferentes objetos. Ambos han resultado altamente beneficiosos para adultos con DCL y EA. <sup>32 21,22</sup> Tal y como se explicó en la introducción, la realización de ejercicio físico fomenta la producción de Irisina, la cual a su vez aumenta los niveles de BDNF, que es una sustancia neuroprotectora. Por tanto, se podría relacionar directamente el ejercicio físico con la neuroprotección, por lo que éste es el fundamento básico de este programa de prevención.

Actualmente, aunque se conozca el efecto del ejercicio físico en las modalidades citadas anteriormente, no se ha ideado hasta el momento un plan de tratamiento enfocado a la prevención. Por ello, la novedad de este programa yace en la combinación de ambos tipos de ejercicio a modo de entrenamiento, tanto el aeróbico como el anaeróbico, y pretende crear un programa terapéutico de ejercicio físico diseñado para personas con DCL que implique directamente a los pacientes y esté apoyado por la Fisioterapia.

Asimismo, este programa añade nuevos tipos de ejercicios que han demostrado recientemente su utilidad para paliar los efectos del DCL, como por ejemplo el *exergaming*<sup>35</sup> o el ejercicio con bandas elásticas<sup>33</sup>. A su vez, incorpora terapias como la relajación o los ejercicios diafragmáticos con el ánimo de disminuir los niveles de estrés, el cual es un factor de riesgo de padecimiento de DCL. Por tanto, este programa recoge diferentes ejercicios que evidencian actualmente mejoras sobre la capacidad cognitiva, lo que hace de él un plan de tratamiento preventivo completo en base a las referencias que existen en este momento.

Por tanto, el ánimo final de este proyecto es cambiar las bases terapéuticas que hasta ahora se han utilizado por un tratamiento actualizado que no requiere de fármacos ni sustancias químicas que puedan causar efectos adversos. Esta corriente, además, hace partícipe al usuario, ya que es él el que en primera persona ha de realizar los ejercicios y llevar a cabo la rutina de ejercicios.

En definitiva, pretende demostrar que se pueden utilizar terapias preventivas y de tratamiento que pueden resultar realmente beneficiosas, pues el ejercicio físico ha demostrado tener efecto neuroprotector gracias al descubrimiento de la actuación de la Irisina.

## **8. Bibliografía**

1. Sardinero A. ¿Qué es el deterioro cognitivo leve? diagnóstico del DCL y de la enfermedad de alzheimer. <http://www.rehabilitamemoria.es/que-es-el-deterioro-cognitivo-leve-diagnostico-del-dcl-y-de-la-enfermedad-de-alzheimer/>. Updated 2013.
2. Patti V. Diferencias entre: Envejecimiento normal, deterioro cognitivo leve y demencia. <https://neuropsicologia.saludyeducacionintegral.com/diferencias-entre-envejecimiento-normal-deterioro-cognitivo-leve-y-demencia/>. Updated 2017.
3. McGough E, Kelly V, Logsdon R. Associations between physical performance and executive function in older adults with mild cognitive impairment: Gait speed and the timed "up & go" test. . 2011.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3145896/>.

4. Apostolova L, Dinov I, Dutton R. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and alzheimer's disease.&nbsp; . 2006.

<https://academic.oup.com/brain/article/129/11/2867/293621>.

5. Mandal A. ¿Qué causa demencia? [https://www.news-medical.net/health/What-Causes-Dementia-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/What-Causes-Dementia-(Spanish).aspx). Updated 2019.

6. Los factores genéticos en la enfermedad de alzheimer.

<https://revolucionasistencial.wordpress.com/2013/08/21/los-factores-geneticos-en-la-enfermedad-de-alzheimer/comment-page-1/>. Updated 2013.

7. Rodríguez RM. Factores de riesgo genéticos y familiares en el alzheimer.

<https://knowalzheimer.com/factores-de-riesgo-geneticos-y-familiares-en-el-alzheimer/>. Updated 2016.

8. Anomalías estructurales en la enfermedad de alzheimer.

<http://www.iqb.es/neurologia/enfermedades/alzheimer/enfermedadprofesional/ep006.htm>.

9. Zhong J. A promising cure for alzheimer's disease? . 2015.

<https://columbiasciencereview.com/2015/04/18/a-promising-cure-for-alzheimers-disease/>.

10. Gramunt N. Vive el envejecimiento activo.

[https://multimedia.caixabank.es/lacaixa/ondemand/obrasocial/pdf/actualamente/Vive\\_el\\_envejecimiento.pdf](https://multimedia.caixabank.es/lacaixa/ondemand/obrasocial/pdf/actualamente/Vive_el_envejecimiento.pdf). Updated 2010.

11. Maya N, Bassem H. Amyloid precursor protein and neural development. . 2014.

<http://dev.biologists.org/content/141/13/2543>.

12. Alonso Abreu G, Brito Armas JM, Castro Fuentes R. Terapias anti envejecimiento aplicadas a la enfermedad de alzheimer. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*.

2018;53(1):45-53.

13. Serra-Fuster T. *Las sirtuínas: Posibles dianas terapéuticas de las patologías asociadas al envejecimiento.* ; 2014.

14. García-Casares N, Moreno-Leiva R, García-Arnés J. Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica

en la enfermedad de alzheimer. revisión sistemática. *Revista de Neurología.* 2017;65.

15. Ahumada F. PGC1 $\alpha$  &nbsp; . 2014.

16. Wrann C, White J, Salogiannis J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism.* 2013;18(5):649-659.

17. Irisina: La hormona que previene el deterioro cognitivo.

<http://www.imentia.com/blog/irisina-hormona-previene-deterioro-cognitivo/>. Updated 2019.

18. ¿Qué es la dopamina y para qué sirve? preguntas y respuestas.

<https://blog.cognifit.com/es/que-es-la-dopamina-y-para-que-sirve/>. Updated 2019.

19. Oh Yoen K, Juhyun S. The role of irisin in alzheimer's disease. *Journal of clinical medicine.* 2018;7(11):407. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6262319/>.

20. Quijada P. ¿Por qué el ejercicio físico es bueno para el cerebro? . 2013.

21. Brinkle L, Bolandzadek N, Nagamatsu L, et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomized controlled trial. *British Journal of Sports Medicine.* 2015;49(4):248-254.

22. Baker L, Frank L, Foster-Schubert K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. *Archives of Neurology.* 2010;67(1):71-79.

23. Instituto Internacional de la melatonina. Neurogénesis. <https://iimel.es/neurogenesis>. Updated 2017.

24. Arias Carrión O, Olivares Bañuelos R, Ducker Colín R. Neurogénesis en el cerebro adulto. *Revista de neurología*. 2007;44:541-500.
25. Cognifit. Plasticidad neuronal y cognición. <https://www.cognifit.com/es/plasticidad-cerebral>. Updated 2019.
26. Martínez-Morga M, Martínez S. Desarrollo y plasticidad del cerebro. *Revista de Neurología*. 2016;62:3-8.
27. 5 actividades diarias para aumentar la reserva cognitiva&nbsp;; . 2017.
28. Fundación Pasqual Maragall. Claves sobre la enfermedad de alzheimer. .
29. Amor Andrés M, Martín-Correa E. Deterioro cognitivo leve. *Tratado de Geriatria para residentes*.
30. Estudio español de redes centinelas sanitarias ubica la prevalencia del deterioro cognitivo en mayores de 65 años en 18,5%. Medscape Web site. . Updated 2018.
31. Tsai C, Ukropec J, Ukropcová B, Pai M. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. *NeuroImage: Clinical*. 2018;17:272–284.
32. Lü J, Sun M, Liang L, Feng Y, Pan X, Liu Y. Effects of momentum-based dumbbell training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: A pilot randomized controlled trial. *Clinical Interventions in Aging*. 2016;11:9-16.
33. Yoon D, Kang D, Kim H, Kim J, Song H, Song W. Effect of elastic band-based high-speed power training on cognitive function, physical performance and muscle strength in older women with mild cognitive impairment. *Geriatrics Gerontology Internatinal*. 2017;17(5):765-772.
34. Glebo Z, Krizanic V, Sarabon N. Effects of feedback-based balance and core resistance training vs. pilates training on cognitive functions in older women with mild

cognitive impairment: A pilot randomized controlled trial.&nbsp; . 2017.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251569>.

35. Anderson-Hanley C, Stark J, Wall K, et al. The interactive physical and cognitive exercise system (iPACES™): Effects of a 3-month in-home pilot clinical trial for mild cognitive impairment and caregivers. *Clinical interventions in aging*. 2018;13:1565-1577.

36. Solana-Tramunt M. Los estiramientos: Apuntes metodológicos para su aplicación. .

37. Corral de Eusebio B. Conceptos de estrés relacionados con fisioterapia. . 2008.

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-iberoamericana-fisioterapia-kinesiologia-176-articulo-conceptos-estres-relacionados-con-fisioterapia-13123652>.

38. Tuesta Nole JR. Instrumentos de diagnóstico de deterioro cognitivo.

<https://es.slideshare.net/jurotuno/instrumentos-de-diagnostico-de-deterioro-cognitivo>.

Updated 2015.

39. Solas M, Aisa B, Tordera R. Stress contributes to the development of central insulin resistance during aging: Implications for alzheimer's disease. . 2013.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090692>.

40. Dorantes P. Estiramientos de surf que debes hacer antes de entrar al mar. . 2017.

41. Navascués C. 10 estiramientos en ciclismo imprescindibles. . 2017.

42. Tekesin A, Tunç A, Güngen B. Pulmonary physiotherapy and aerobic exercise programs can improve cognitive functions and functional ability. . 2018.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30604942>.

43. Rodríguez-Camón E. La relajación progresiva de jacobson: Uso, fases y efectos. .

44. Baek S, Kim S. Treadmill exercise ameliorates symptoms of alzheimer disease through suppressing microglial activation-induced apoptosis in rats. *Journal of exercise Rehabilitation*. 2016;12(6):526-534.



45. Wu C, Yang L, Tucker D, et al. Beneficial effects of exercise pretreatment in a sporadic alzheimer's rat model. *Medicine and Science of Sports and exercise*. 2018;50(5):945-956.
46. Schmidt H, Garcia A, Izquierdo I, Mello-Carpes P, Carpes F. Strength training and running elicit different neuroprotective outcomes in a  $\beta$ -amyloid peptide-mediated alzheimer's disease model. *Physiology and behavior*. 2019;206:206-212.
47. Lourenco M, Frozza R, De Freitas G, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in alzheimer's models. *Nature Medicine*. 2019;25:165-175.

## **9. ANEXO 1**

1. PGC-1 $\alpha$ : proteína 1 $\alpha$  coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas. Juega un papel importante en la modulación de los genes relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono y los ácidos grasos (entre otras funciones)<sup>15</sup>.
2. Sirtuinas: familia de proteínas histona deacetilasas (HDACs) de clase III dependientes de la NAD<sup>+</sup>. En mamíferos existen siete sirtuínas, las cuales han sido relacionadas con la protección ante enfermedades asociadas al envejecimiento, como las enfermedades neurodegenerativas<sup>13</sup>.
3. Dopamina: neurotransmisor cuya principal función es el placer, la motivación, la coordinación, el aprendizaje, la toma de decisiones, etc. Es un elemento esencial para el recuerdo de la información, por lo que resulta relevante su implicación en la EA<sup>18</sup>.