

Universidad de Valparaíso
Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina

**Ejercicio de resistencia, Ejercicio de fuerza, HIIT, Cortisol,
BDNF y su relación con la Enfermedad de Alzheimer: Una
revisión narrativa**

SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN KINESIOLOGÍA

AUTORES: RENÉ ASTORGA GOMEZ
PABLO ESPINOZA FARIAS
JAIME VARGAS ROMERO
DIEGO VASQUEZ VARGAS

PROFESOR GUÍA: CARLOS VIVIANI GONZALEZ
PhD en Ingeniería industrial en Producción y Sistemas.

Escuela de Kinesiología
Facultad de Medicina
Universidad de Valparaíso

**Valparaíso-Chile
2021**

II.DEDICATORIA

Queremos dedicar esta investigación a nuestras familias para que vean el resultado del esfuerzo puesto sobre esto durante este año demostrando que somos capaces de realizar un proyecto tan importante como es esta Tesis. Dedicar también a generaciones futuras de alumnos de kinesiología de la Universidad de Valparaíso, al cuerpo docente de la misma, y a la comunidad científica. Dedicar también a toda la gente externa al círculo académico que fueron cruciales al momento de elegir el rumbo que abordaremos y terminaremos por desarrollar tiempo después.

III: AGRADECIMIENTOS

Como equipo de tesis queremos agradecer al cuerpo docente ya sea profesor guía y tutor encargado por la paciencia, respeto, comprensión y dedicación en este proceso en el cual nos acompañaron sin cesar. También agradecer a nuestras familias por el apoyo incesante, la comprensión incondicional y la constante motivación otorgada para salir adelante en este largo y arduo proceso que recorrimos durante un año y unos meses. Agradecemos a nosotros mismos por el compañerismo entregado, por el buen trabajo en equipo entablado, por la buena disposición de cada uno de los integrantes al momento de organizarnos para llevar a cabo este trabajo de investigación. Por último, pero no menos importante agradecer a nuestros compañeros y amigos por el apoyo, ánimo y cariño entregado durante este tiempo.

IV.ÍNDICE

II.DEDICATORIA	2
III: AGRADECIMIENTOS	3
V.ÍNDICE DE TABLAS	5
ABREVIACIONES:	6
VI. ABSTRACT Y RESUMEN	8
1.INTRODUCCION	11
2. METODOLOGÍA	18
2.1. Objetivo general:	18
2.2. Objetivos específicos:	18
2.3 Criterios de inclusión para los buscadores:	18
2.4. Criterios de inclusión artículos	19
2.5. Criterios de exclusión	19
2.6. Procedimiento	19
3.VARIABLES:	21
5.RESULTADOS	38
6.DISCUSIÓN:	51
6.1. Alzheimer y biomarcadores:	51
6.2. Alzheimer y ejercicio:	58
7.CONCLUSIÓN:	69
8. BIBLIOGRAFÍA:	73

V.ÍNDICE DE TABLAS

VARIABLES

Tabla 1. Variables utilizadas en el estudio	21
---	----

RESULTADOS

Tabla 2. Cortisol	38
Tabla 3. BDNF	40
Tabla 4. Ejercicio	43

ABREVIACIONES:

- EA: Enfermedad de Alzheimer
- BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro
- LTP: Mecanismo de Plasticidad Sináptica
- HPA: Eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal
- VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
- GC: Gasto cardiaco
- MTL: Lóbulo medio temporal
- DCL: Deterioro cognitivo leve
- LCR: Líquido cefalorraquídeo
- NFT: Ovillos Neurofibrilares
- A β : Beta mieloides
- APP: Proteína precursora amiloide
- APOE 4: Apolipoproteína E 4
- SMMSE: Mini examen del estado mental estandarizado
- PVN: Hipotálamo paraventricular
- CRH: Hormona liberadora de corticotropina
- ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica
- LC/MS: Cromatografía líquida- espectrometría de masas
- NGF: Factor de crecimiento nervioso

- NT 3: Neurotrofina 3
- NT 4: Neurotrofina 4
- MAP: Proteínas asociadas a microtúbulos
- IL-6: Interleuquina 6
- PCR: Proteína C reactiva
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- H₂O₂: Peróxido de hidrógeno
- SOD: Superóxido dismutasa
- IGF-1: Factor de crecimiento tipo 1
- TM6M: Test de marcha 6 minutos

VI.

ABSTRACT

Y

RESUMEN

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that affects a large number of the population worldwide. This disease has increased its relevance due to the aging of the population, increased stressors, etc. In the present study, a narrative review has been carried out in order to determine the influence of two biomarkers such as BDNF, Cortisol and how physical exercise (Strength, Endurance and HIIT) participates in the progression and cognitive deterioration of AD. A total of 28 articles have been selected from the Pubmed, Google Scholar and SCOPUS search engines, taking into account that the articles must be a maximum of ten years old, must have an English language and studies carried out in humans, apes or rats. When conducting the search we will use as keywords: Alzheimer Disease, Cortisol, BDNF, Strength Exercise, Endurance Exercise and HIIT, we also use the following Booleans: Cortisol and Alzheimer, BDNF AND Alzheimer, Strength Exercise AND Alzheimer, Endurance Exercise AND Alzheimer, Alzheimer in Exercise, HIIT AND Alzheimer. It was possible to determine that Alzheimer's disease occurs due to an accumulation of A β plaques, this neurodegenerative pathology progressed clinically according to the sustained increase of Cortisol over time due to a hyperreactivity of the HPA axis which acts under stressful situations and the decrease in BDNF which being a neurotrophin acts as a protective

agent since it promotes survival, this generates different effects in AD, such as damage to the hippocampus, increased ROS, decreased synapse, increased toxicity of the β -amyloid peptide leading to an increase in the Physiopathological progression of A β plaques, according to the benefits of exercise in AD, it was determined that resistance exercises promotes a lower concentration of EROS, improves vascular function, in relation to resistance exercise, this brings improvements at the level of BDNF, since it increases its amount at the hippocampus level promoting an improvement in neuronal function, it also stimulates neurogenesis and angiogenesis by increasing hippocampal perfusion. Finally, in HIIT the bibliographic review is not extensive, so the conclusions are not many, but one of the few that were collected is that HIIT generates a decrease in the stiffness of the blood vessels.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a una gran cantidad de la población a nivel mundial. Esta enfermedad ha aumentado su relevancia debido al envejecimiento de la población, aumento de factores estresantes, etc. En el presente estudio se ha realizado una revisión narrativa con el objetivo de determinar la influencia de dos biomarcadores como lo son BDNF, Cortisol y como participa el ejercicio físico (Fuerza, Resistencia y HIIT) en la progresión y deterioro cognitivo de la EA. Se han seleccionado un total 38 artículos de los buscadores *Pubmed*, *Google Scholar* y *SCOPUS*, teniendo en cuenta que los artículos deben tener como máximo diez años de antigüedad, deben tener idioma inglés y estudios realizados en humanos, simios o ratas. Al realizar la búsqueda utilizaremos

como palabras claves: Alzheimer Disease, Cortisol, BDNF, Strength Exercise, Endurance Exercise and HIIT, además utilizamos los siguientes booleanos: Cortisol and Alzheimer, BDNF AND Alzheimer, Strength Exercise AND Alzheimer, Endurance Exercise AND Alzheimer, Alzheimer in Exercise, HIIT AND Alzheimer. Se pudo determinar que la Enfermedad de Alzheimer cursa con una acumulación de placas $A\beta$, esta patología neurodegenerativa progresaba clínicamente de acuerdo a los aumentos mantenidos en el tiempo de Cortisol debido a una hiperreactividad del eje hipotalámico – pituitario - adrenal (HPA) que actúa en situaciones de estrés y una disminución de BDNF que al ser una neurotrofina actúa como agente protector ya que promueve la supervivencia, esto genera en la EA diferentes efectos como daño al hipocampo, aumento de los ROS, disminución en la sinapsis, aumenta la toxicidad del péptido β -amiloide llevando a un aumento en la progresión fisiopatológica de las placas $A\beta$. De acuerdo a los beneficios del ejercicio en la EA, se determinó que el ejercicio de fuerza promueve una menor concentración de EROS, mejora la función vascular, en relación al ejercicio de resistencia, este trae mejoras a nivel de BDNF, ya que aumenta su cantidad a nivel de hipocampo promoviendo una mejora en la función neuronal, también estimula la neurogénesis y angiogénesis aumentando la perfusión hipocampal. Para finalizar, en HIIT la revisión bibliográfica no es extensa, por lo que las conclusiones no son muchas, pero de las pocas que se recabaron es que el HIIT genera disminución en la rigidez de los vasos sanguíneos.

1.INTRODUCCION

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central que afecta a una gran cantidad de la población adulta chilena y a nivel mundial. Esta ha aumentado su relevancia tanto para científicos, funcionarios de la salud como para la población en general, debido a diversas variables tales como: una población cada vez más envejecida, aumento de los factores de riesgo, aumento del estrés en la población, aumento de las comorbilidades (De la Rosa et al., 2020; Robinson et al., 2017). El Centro de Control de Enfermedades ha estimado que el número de personas mayores de 65 años aumentará de 420 millones a casi mil millones entre el año 2000 a 2030 (Robinson et al., 2017), por ende, resulta de vital importancia buscar nuevas estrategias orientadas a la prevención. Se ha demostrado mediante estudios científicos que hay biomarcadores que influyen en la enfermedad de Alzheimer tales como BDNF, que es una neurotrofina con propiedades protectoras para el sistema nervioso que se ve disminuida en la enfermedad de Alzheimer y aumentada con el ejercicio físico (Cui et al., 2018). El cortisol es otro biomarcador, es un glucocorticoide que tiene participación en esta enfermedad ya que en niveles elevados esta hormona puede generar citotoxicidad. Esta hormona se puede ver estimulada y regulada por el ejercicio físico por lo cual tiene relevancia para nuestro estudio

y la enfermedad de Alzheimer (Adam et al., 2017). Dentro de la literatura hay estudios que han indicado que el ejercicio físico en estos pacientes tiene resultados positivos en la prevención y progreso de esta enfermedad (Cui et al., 2018; J. K. Morris et al., 2017; Pedrinolla et al., 2020) así como también actúa sobre los biomarcadores nombrados anteriormente involucrados en la EA y según el tipo de ejercicio (resistencia, fuerza o HIIT) puede lograr un mejor equilibrio entre ellos y beneficiar de mejor manera el tratamiento de la EA.

La EA se caracteriza por el depósito extracelular de placas beta amiloides y la formación intracelular de ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral formados por una acumulación de una forma anormal de la proteína Tau. La formación de estas placas favorece la muerte celular al interferir la comunicación entre neuronas. Por otra parte, los ovillos formados por acumulación de proteína Tau anormal, bloquean el transporte de nutrientes y sustancias esenciales al interior de la neurona (Murray et al., 2014). Esta condición descrita se puede diseminar por el cerebro afectando diversas partes mediante una inflamación y atrofia de las células cerebrales generando a su vez la sintomatología que se puede ver en las personas que padecen esta enfermedad. La pérdida de sinapsis afecta en el aprendizaje y memoria, este es un sello patológico temprano de la EA, los mecanismos celulares y moleculares que subyacen la pérdida de sinapsis son que los oligómeros A beta solubles contribuyen a la disfunción y pérdida de la sinapsis al actuar sobre múltiples receptores sinápticos como lo son los receptores de glutamato

tipo NMDA y acetilcolina, los oligómeros A beta solubles inhiben un mecanismo de plasticidad sináptica (LTP) que contribuye a la codificación de la memoria en el hipocampo, esta inhibición induce la pérdida progresiva de la columna dendrítica (Jeong, 2017). Se ha visto además que un estado hipóxico estimula sAPPbeta que estimula la muerte celular (Šerý et al., 2013). Se ha estudiado que hay factores protectores y de riesgo para que se desarrolle esta enfermedad a lo largo de los años, dentro de los primeros tenemos BDNF que es parte de la familia de las neurotrofinas, éstas cumplen diferentes funciones entre las que destacan proliferación y la supervivencia; crecimiento axonal y dendrítico; montaje y remodelación del citoesqueleto; tráfico y fusión de membranas; y formación, función y plasticidad de sinapsis. Estas funciones ocurren gracias a la unión de BDNF a los receptores TrK que tras la interacción ligando receptor ocurre una autofosforilación de tirosinas que genera una activación en las vías de señalización Ras/ ERK y AKT; [también](#) podemos encontrar otro receptor llamado p75 el cual posee afinidad con las neurotrofinas precursoras como lo es proBDNF y dependiendo de su relación con correceptores y otras neurotrofinas genera diferentes respuestas (Gonzalez et al., 2016; Murínová et al., 2017).

Ahora bien, dentro de los biomarcadores que se consideran de riesgo encontramos el cortisol, se sabe que es una hormona de tipo glucocorticoide encargada de regular el eje HPA, liberado en la corteza de la glándula suprarrenal y tiene diversas funciones a lo largo de nuestro organismo como potenciación del sistema inmune, aumento del metabolismo de la glucosa,

entre otros (Adam et al., 2017). Su participación está muy ligada a situaciones de estrés, ya que participa en la regulación de funciones sistémicas (cardiovasculares, metabólicas, inmunológicas, entre otras). Estos efectos en una etapa aguda, permitirían que se generen respuestas adaptativas para generar un control y regulación en el sistema, estas respuestas serán inhibidas por retroalimentación negativa por parte del hipotálamo, corteza prefrontal e hipocampo cuando el agente estresor desaparezca. Si el agente estresor se mantiene de manera crónica, el cortisol circulante se mantiene en niveles elevados de forma prolongada generando daño en neuronas corticales y el hipocampo, por lo tanto, cuando los estímulos de estrés desaparecen, los niveles de cortisol podrían mantenerse en niveles más altos que los rangos fisiológicamente normales, generando efectos nocivos y citotóxicos para nuestro organismo y específicamente para el sistema nervioso central que pueden participar en la EA (Lee et al., 2015).

La EA se ve beneficiada por el ejercicio físico de resistencia ya que un aumento en el consumo máximo de oxígeno (VO₂max) se ha relacionado con un aumento del volumen hipocampal bilateral además de disminuir la sintomatología de la enfermedad y aumentando el rendimiento cognitivo y favoreciendo los efectos fisiológicos beneficiosos para el sistema nervioso (J. K. Morris et al., 2017) cómo podría ser la estimulación de BDNF. Se ha demostrado que los ejercicios aeróbicos atenúan la disminución de la vaina de mielina asociada al envejecimiento y mantienen la integridad de la sustancia blanca a través de una mejor resistencia cardiorrespiratoria (Cui et

al., 2018). Además, el ejercicio de resistencia mejora la función vascular en pacientes con EA, esto puede explicarse por una variedad de mecanismos moleculares que proporcionan un entorno protector en el sistema vascular, y su efecto beneficioso probablemente también se puede extender a la vasculatura cerebral. Estos efectos positivos podrían alcanzarse mediante la acción directa del entrenamiento físico sobre el metabolismo del óxido nítrico (NO) vascular y la regulación positiva de los factores de crecimiento vascular (VEGF) (Pedrinolla et al., 2020).

Por otra parte, el ejercicio de fuerza aumenta la masa muscular y los procesos angiogénicos generando disminución de la resistencia vascular periférica y aumentando la tolerancia al esfuerzo (J. Lopez, 2006) que podría generar una mayor autonomía de personas con EA lo que llevaría a un retraso en el deterioro cognitivo, sin embargo, esto podría resultar contraproducente si la intensidad es demasiado elevada llegando incluso a aumentar el deterioro cognitivo (Pedrinolla et al., 2020).

Continuando con las variables, tenemos el HIIT que es un tipo de ejercicio en el que se generan periodos de rendimiento aeróbico de alta intensidad y de corta duración, en donde los esfuerzos son cercanos al máximo, máximo o supramáximo con periodos de descansos pasivos o con la realización de ejercicios de intensidad baja como forma de recuperación (Vasconcelos et al., 2020). Este tipo de entrenamiento se utiliza mucho en deportistas, donde el

objetivo es mejorar el rendimiento en velocidad, potencia, fuerza, habilidades de coordinación, etc (Engel et al., 2018).

Al ser un tipo nuevo de entrenamiento no existe consenso de las distintas variables que permitan una óptima prescripción del HIIT para la obtención de los beneficios que otorga en las personas (Vasconcelos et al., 2020).

El entrenamiento HIIT posee múltiples beneficios a nivel de los sistemas cardiovascular, respiratorio y músculo esquelético, para el primero se ha observado que un plan de entrenamiento HIIT pudiese tener mejoras aumentando el volumen sistólico, el gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca, así como también beneficios en el sistema autónomo con una mejoría en la frecuencia cardiaca de reposo a través de la actividad del nervio vago y el nodo SA.

En cuanto al sistema respiratorio se ve una mejoría en los músculos involucrados en la respiración y a nivel del sistema musculoesquelético se ha observado que este tipo de entrenamiento genera un aumento de las fibras musculares tipo I así como los capilares musculares (Dun et al., 2019).

Todo lo planteado anteriormente nos lleva a la pregunta de ¿Cómo se relaciona el cortisol, BDNF, ejercicio de fuerza, ejercicio de resistencia y HIIT en la EA? Haga clic aquí para escribir texto. Justificada con el propósito de relacionar y explicar cómo el cortisol, BDNF y ejercicio físico, interactúan con

la enfermedad de Alzheimer. En cuanto a la Conveniencia del estudio esta es obtener información relacionada al ejercicio físico y a las otras variables que pueda usarse para futuros tratamientos kinésicos para la EA. Dentro de los aportes sociales se estableció el hecho de entregar información que complemente la investigación ya conocida, para generar un tratamiento más completo, integrando la relación de BDNF, Cortisol y ejercicio físico con el Alzheimer, también educar a este paciente, familia y comunidad sobre el desarrollo de esta enfermedad junto con su sintomatología para entenderlos mejor y disminuir el desconocimiento sobre estos pacientes. Por último, respecto al aporte teórico la investigación arrojaría evidencia sobre la relación entre los niveles de Cortisol y BDNF en una persona con Alzheimer y como esta se puede ver beneficiada con los tipos de ejercicio físico con el fin de disminuir la progresión de la enfermedad y las complicaciones de esta genera. Además evidenciar cómo el Cortisol y BDNF afectan o contribuyen en esta enfermedad.

.

2. METODOLOGÍA

Para la realización de la revisión narrativa se estableció:

2.1. Objetivo general:

- Comprender la relación que poseen el cortisol, BDNF, ejercicio de fuerza, ejercicio de resistencia y HIIT en la enfermedad de Alzheimer.

2.2. Objetivos específicos:

- Establecer la relación de los biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer.
- Establecer la relación del ejercicio físico en la enfermedad de Alzheimer.
- Determinar y explicar la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, las zonas del cerebro se ven afectadas y como participa el cortisol, BDNF y ejercicio físico en esta patología.

2.3 Criterios de inclusión para los buscadores:

- Posean una amplia base de datos
- Permitan una búsqueda avanzada filtrando por año, palabras claves e idioma

- Posean artículos liberados
- Permitan acceder fácilmente a las referencias dentro de los artículos
- Entreguen información acerca de la revista de publicación
- Informen sobre el tipo de investigación del paper

2.4. Criterios de inclusión artículos:

- Artículos en Idioma inglés.
- Antigüedad máxima de 10 años.
- Estudios realizados en humanos, simios o ratas.
- Revisiones bibliográficas o estudios de cohorte.

2.5. Criterios de exclusión:

- Todo artículo o fuente de información que presente opinión de expertos.
- Estudios fuera del área científico-médica.
- Estudios que involucren otras enfermedades de carácter no neurodegenerativo.

2.6. Procedimiento:

Luego se utilizaron tres buscadores los cuales fueron: Scopus, PubMed y Scholar Google, en los que se buscó la información necesaria mediante palabras claves y términos MeSh: Cortisol, BDNF, Alzheimer Disease,

Exercise, Cortisol, BDNF, además de los siguientes booleanos: Cortisol and Alzheimer, BDNF AND Alzheimer, Alzheimer IN Exercise, Strength Exercise AND Alzheimer, Endurance Exercise AND Alzheimer y HIIT AND Alzheimer. Siguiendo con el procedimiento de recopilación de artículos mediante los buscadores, este se realizó utilizando los filtros mencionados anteriormente en los criterios de inclusión, luego se procedió a buscar los nombres de las variables por sí solas para definir las primero en la introducción ej. "Cortisol", una vez dentro de los artículos revisamos por medio del título, palabras claves y el *abstract* que cumpliera los criterios de inclusión y exclusión, además revisamos que mencionara de manera aislada y no fuera relacionada con las demás variables, luego se realizó una revisión más exhaustiva donde se revisó el artículo completo y que dentro de este se definiera al menos uno de los siguientes requisitos: historia de la variable, definición de la variable, aspecto molecular de la variable y como se mide la variable. Este procedimiento se repitió con cada una de las palabras claves, términos *MeSh* y Booleanos establecidos.

Finalmente para buscar las variables relacionadas entre sí, dentro de los buscadores se utilizaron los filtros ya mencionados en los criterios de inclusión y se procedió a buscar los nombres de las variables relacionándolas entre sí con la ayuda de los booleanos ej. Exercise AND Alzheimer, luego se revisó por medio del título y *abstract* que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión

3.VARIABLES:

Tabla

1.

Variables utilizadas en el estudio

Nombre	Definición	Operacionalización	Tipo
Alzheimer	Enfermedad neurodegenerativa caracterizada por la acumulación de placas beta amiloides, NFT, hiperfosforilación de proteína Tau y pérdida progresiva de la memoria y deterioro cognitivo. (Murray et al., 2014; Bondi et al., 2017; Schneider et al., 2015).	El progreso y diagnóstico se puede hacer mediante minimental y resonancia magnética para observar la presencia de placas beta amiloides y la cantidad de las mismas y mediante el metabolismo de la glucosa. (Jeong, 2017; Lawlor et al., 2018; Murray et al., 2014).	Dependiente
Cortisol	El cortisol es una hormona de tipo glucocorticoide, que se produce producto de la activación del Eje HPA. De	El cortisol circulante se puede medir a través de la sangre, saliva u orina, si queremos medir	Independiente

	acuerdo a investigaciones, podemos afirmar que el cortisol es sensible al estrés emocional y psicosocial, por lo que se relaciona mucho con la salud de distintos sistemas como lo son: sistema inmunológico, cardiovascular y neurológico, entre otros (Adam et al., 2017).	a corto plazo. Si queremos medir a largo plazo usaremos el cuero cabelludo (Incollingo et al., 2015)	
BDNF	El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro pertenece a las familias de las neurotrofinas las cuales promueven el crecimiento y desarrollo neuronal (Gonzalez et al., 2016). La mayor concentración de este se encuentra en el hipocampo a pesar de que circula por todo el organismo mediante el	La medición puede ser a nivel sérico y sanguíneo (Maass et al., 2016).	Independiente

torrente
sanguíneo para
promover la
formación de
vasos
sanguíneos en el
tejido cardiaco
(Amadio et al.,
2019).

Ejercicio de resistencia	El ejercicio de resistencia o también llamado aeróbico implica el movimiento continuo y repetido de grandes grupos musculares en actividades tales como caminar, nadar, andar en bicicleta, trotar, entre otras. El ejercicio aeróbico tiene como beneficios; aumento de mitocondrias promoviendo la biogénesis mitocondrial, sensibilidad de la insulina, aumento del gasto cardiaco (GC), función pulmonar e inmunológica (Pedrinolla et al., 2020).	Las formas de medir la intensidad de este tipo de ejercicio son diversas, tales como el Test de marcha de 6 minutos, Escala de Borg y el vo2 max (Pedrinolla et al., 2020; Vidoni et al., 2015).	Interviniente
--------------------------	--	--	---------------

Ejercicio de fuerza	Uso de cargas pesadas con alta intensidad, pocas repeticiones y series, además de sesiones por semana con el objetivo de aumentar la fuerza y la masa muscular (Pedrinolla et al., 2020).	La intensidad de esta clase de ejercicio se puede medir mediante la escala de Borg de 10-16, la cantidad de series, repeticiones y sesiones por semana (Gschwind et al., 2013)	Interviniente
HIIT	El HIIT es un tipo de ejercicio en el que se generan periodos de rendimiento aeróbico de alta intensidad y de corta duración, en donde los esfuerzos son cercanos al máximo, máximo o supramáximo con periodos de descansos pasivos o con la realización de ejercicios de intensidad baja como forma de recuperación (Vasconcelos et al., 2020)	La efectividad del HIIT se puede medir a través del aumento del porcentaje del VO2max (Dun et al., 2019)	Interviniente

4.MARCO TEÓRICO

Alzheimer

A pesar que desde hace muchos años han apareciendo testimonios de la enfermedad de Alzheimer, incluso en el antiguo testamento, el conocimiento que hemos adquirido sobre sus causas solo se remonta al último siglo. El primer caso fue publicado hace solo 110 años por Alois Alzheimer y los conocimientos que ahora se tienen de esta enfermedad neurodegenerativa se han profundizado desde la década de los 80 hasta la actualidad. Hoy en día se ve como una enfermedad prioritaria considerándose la principal causa de muerte en adultos mayores en esa época (Bondi et al., 2017).

Estudios han demostrado que mientras la EA progresa más allá de las estructuras del Lóbulo Medio Temporal (MTL) hacia las cortezas de asociación, ya sea temporal, parietal, frontal y adyacentes, se verán afectadas varias capacidades cognitivas, que van desde un déficit en las habilidades del lenguaje (afasia) relativamente temprana en el transcurso de la EA, con déficits en los nombres de confrontación, fluidez verbal y una capacidad reducida para recordar hechos repetidos cotidianamente (p. Ej. , el número de días en un año) (Bondi et al., 2017).

Llegado el nuevo milenio, los investigadores prefirieron concentrarse en lo que precede a la EA lo cual vendría siendo el Deterioro Cognitivo Leve (DCL). El DCL se definió como una afección que provocaría una pérdida de la memoria, en la persona, más rápida en relación a la que perdería normalmente por el envejecimiento fisiológico esperado para la edad, pero estas personas no cumplen con los criterios de la demencia. Los criterios clínicos específicos para DCL que establecieron originalmente fueron: alteración de la memoria subjetiva, deterioro de la memoria objetiva en relación con la edad, cognición general relativamente conservada, actividades esenciales de la vida diaria conservadas y que no presente demencia (Bondi et al., 2017).

En los últimos años se ha avanzado mucho en lo que es biomarcadores in vivo (BDNF y Cortisol) como la proteína Tau en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y placas beta amiloides a lo largo del encéfalo. Otra innovación es el uso de neuroimagen de atrofia cerebral general, cortical o del hipocampo para detectar tempranamente el proceso neurodegenerativo de la EA. Otros estudios de biomarcadores se relacionan particularmente con portadores de mutaciones dominantes autosómicas de inicio temprano y su correlación fisiopatológica. Estos estudios han proporcionado estrategias de tratamiento para la EA postulando que, si la acumulación preclínica de amiloide puede bloquearse, el amiloide puede eliminarse y por ende la cascada de eventos que conduce al deterioro cognitivo y la demencia se evitaría (Bondi et al., 2017).

La formación de placas beta-amiloide y una acumulación ovillos neurofibrilares (NFT) son las características centrales de la EA. Dentro de las placas amiloides las que tienen núcleo denso se consideran más neurotóxicas y tienen mayor correlación con la presencia de Alzheimer. La formación de estas placas que se mantienen relativamente constantes durante la aparición y el progreso de la EA se asocia además con la aparición de neuronas distróficas, microglías activadas y astrocitos reactivos (Murray et al., 2014).

Estas placas beta-amiloides extracelulares favorecen la muerte celular al interferir en la comunicación entre neuronas. En paralelo los ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral formados por una acumulación de una forma anormal de la proteína Tau bloquean el transporte e ingreso a la neurona de nutrientes y sustancias esenciales. La acumulación de péptido β -amiloide ($A\beta$) es un proceso patológico temprano que promueve la fosforilación de Proteína Tau, la formación de redes neurofibrilares desorganizadas y la muerte neuronal. El aumento de la producción o del aclaramiento alterado de especies $A\beta$ tóxicas, particularmente oligómeros, producidos por la escisión secuencial de la secretasa β y γ de la proteína precursora amiloide de la proteína transmembrana (APP) conducen a la aparición y progresión de la patología ya además de la expresión clínica de la EA (Schneider et al., 2015).

Dentro de las bases genéticas de la EA se encontró el alelo $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E (APOE4), el cual tiene un rol importante en la regulación del metabolismo del colesterol. La contribución de APOE4 a la patogénesis de la EA está asociada a la modulación de la agregación y eliminación de $A\beta$ mediada por APOE4. Aunque existen diferencias en las causas patológicas genéticas entre la EA de inicio temprano y la EA de inicio tardío, estas presentan similitudes en su sintomatología y fisiopatología. En primer lugar, se observan patrones similares de placas $A\beta$ seniles, NFT y angiopatía amiloide cerebral en la EA ya sea de inicio temprano o tardío. En segundo lugar, estudios de neuroimagen estructural y funcional, indican que las atrofas del lóbulo del hipocampo y del lóbulo medial-temporal se encuentran comúnmente en ambos tipos de EA. En tercer lugar, ambas formas de EA comparten el hipometabolismo temporoparietal acompañado de un deterioro en la memoria y el juicio episódico, que son responsables de los déficits cognitivos que presentan estas personas. Además, se observan con frecuencia mioclonías y convulsiones. Por último, los cambios en los marcadores bioquímicos, incluido el líquido cefalorraquídeo $A\beta 42$, tau y pTau, durante el transcurso de la EA y su avance neurodegenerativo, también son muy similares en ambas formas de aparición de la EA.

Todas estas afecciones al sistema nervioso y sus componentes provocan un daño en el circuito de la memoria y el aprendizaje (Jeong, 2017), generando la sintomatología clásica que manifiestan los portadores de EA siendo la amnesia el principal de este conjunto clínico (Koenig et al., 2020).

Estos síntomas comienzan con afectaciones leves de memoria evolucionando hacia el deterioro cognitivo, disfunciones en las actividades diarias complejas junto con otros aspectos relacionados con la cognición y la función cerebral llevando posteriormente al daño y pérdida neuronal junto con lesiones en la neuropatológicas en las diversas cortezas cerebrales (Mantzavinos & Alexiou, 2017).

En lo que respecta al diagnóstico de la EA, en las últimas décadas se están usando diversos métodos, el menos invasivo sería la realización de un Mini Examen del Estado Mental Estandarizado (SMMSE) considerándose como probable una puntuación de ≥ 12 y < 27 puntos, otra manera es la utilización de neuroimagen para evidenciar la presencia de placas ABeta y la magnitud de las mismas, inclusive se implementó el uso marcadores bioquímicos en el Líquido Cefalorraquídeo tales como A β 42, Tau y pTau (Jeong, 2017; Lawlor et al., 2018; Murray et al., 2014).

Cortisol

El cortisol es una hormona crucial en el funcionamiento adecuado del cuerpo, ya que participa en la regulación de numerosos procesos basales del organismo como el metabolismo de las grasas, glucosa, presión arterial,

respuesta inflamatoria e inmunitaria, por lo que contribuye al organismo a dar una respuesta benéfica a las distintas complejidades del ambiente. Esta hormona tiene secreción diurna (peak se encuentra a las 8 Am y disminuye por la noche) (Lee et al., 2015). Además se conoce como la “hormona del estrés”, en donde distintos factores como la genética y estilo de vida (tabaquismo, inactividad física y una inadecuada dieta) están implicados en la activación de la reacción al estrés y con esto el estímulo estresor active al Eje HPA(Hipotalámico-Pituitario-Adrenal) donde su punto máximo es a los 20-40 minutos después de la exposición al estrés, por lo que su acción es a largo plazo (M. C. Morris et al., 2016).

Este eje consiste en un grupo de hormonas estimuladoras en conjunto con circuitos de retroalimentación (hipófisis, glándulas suprarrenales y el más importante que es el hipocampo) que regulan el accionar de los glucocorticoides y con esto lograr una correcta respuesta frente al contexto de estrés (Lee et al., 2015). La sobreactivación del eje HPA, que como se mencionó anteriormente es un componente principal del organismo como respuesta a largo plazo frente al estrés, puede conducir a un deterioro del hipocampo y, por lo tanto, a una disminución del rendimiento cognitivo (Incollingo et al., 2015).

La secreción de cortisol es de 10mg al día y esto se analiza a través de suero sanguíneo, saliva u orina, teniendo aumentos en la concentración sistémica

ante situaciones de estrés. Estos análisis ofrecen la posibilidad de explorar las concentraciones de cortisol a corto plazo.

Los métodos antes mencionados proporcionan información sobre las alteraciones homeostáticas ante las distintas reacciones de estrés y han establecido la conexión entre las alteraciones de la actividad del eje HPA y las enfermedades mentales, sin embargo, estos métodos presentan discrepancias en cuanto objetivo son sus resultados, ya que hay factores externos que pueden influir en estos mismos, como características de la persona y de su ambiente. Desde hace unos años, se ha desarrollado un método nuevo para medir la exposición al cortisol, que es la extracción de cortisol del cabello, desde entonces, varios grupos de investigación se han centrado en esta nueva técnica y algunas de sus numerosas ventajas es que es menos invasivo, el muestreo estandarizado y la posibilidad de utilizar el cabello como un biomarcador retrospectivo de la exposición al cortisol. El cabello al crecer, da la posibilidad de realizar un análisis al cabello, con el objetivo de determinar una activación del eje HPA (Wosu et al., 2013). El procedimiento consiste en la extracción, generalmente de una hebra de cabello del cuero cabelludo y se pica, luego se mide el cortisol de este cabello con metanol y se analiza más a profundidad mediante inmunoensayos o cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC/MS) (Lee et al., 2015).

BDNF

Este es perteneciente a la familia de las neurotrofinas entre las cuales están el factor de crecimiento nervioso (NGF) y las neurotrofinas 3 y 4 (NT3 y NT4), estas juegan un papel relevante en la supervivencia y el crecimiento neuronal (Gonzalez et al., 2016; Maass et al., 2016), pero no solo poseen estas funciones un ejemplo de esto es el caso de BDNF el cual se encuentra relacionado al desarrollo de los vasos cardíacos, contribuye a la supervivencia y proliferación del endotelio a nivel cardíaco, además de mejorar la formación de capilares (Amadio et al., 2019).

La transcripción de BDNF es dependiente de la proteína CREB, en la enfermedad de Alzheimer se produce una disminución de esta debido al aumento de placas beta amiloide que entorpecen su vía de señalización y por ende se puede observar una disminución de BDNF en los pacientes con EA (Devi & Ohno, 2015; Gonzalez et al., 2016; Rosa & Fahnstock, 2015).

Para realizar sus funciones BDNF debe unirse a un receptor, actualmente se conocen dos tipos, los receptores dependientes de quinasas Trk los cuales se dividen en tres tipo A, B y C en el caso particular de BDNF este se une al receptor TrkB, y los receptores p75 que se une tanto a BDNF como a proBDNF una molécula precursora de este, Para el caso de la unión ligando receptor de BDNF y TrkB este último debe ser endocitado donde puede dirigirse tanto a

endosomas tempranos, tardíos y de reciclaje la importancia de este proceso radica en la activación de las vías PI3K / AKT además de ERK 1/2, una vez activada esta vía, TrkB fosforila a ARMS / Kidins 220 quien ayudara a la regulación de proteínas MAP (proteínas asociadas a microtúbulos); sin mencionar que a través del paso desde endosomas tempranos a tardíos se genera la activación de la molécula mTOR todos estos procesos tienen como fin regular la dinámica de Microtúbulos a nivel neuronal promoviendo la vía del crecimiento y supervivencia por otro lado se ha estudiado que la activación del receptor p75 al unirse a proBDNF pudiese generar una regulación negativa de la remodelación neuronal dando como resultado la inhibición del proceso de crecimiento celular (Gonzalez et al., 2016).

Actualmente se puede obtener niveles de BDNF sérico y cortical, estudios en roedores han demostrado similitudes en ambos valores lo cual propone al BDNF sérico como un sustituto para el cortical (Maass et al., 2016), dentro de esto mismo existen factores que pueden tanto disminuir como promover la secreción del factor neurotrófico derivado del cerebro, en el caso de los primeros se ha evidenciado que las personas con depresión poseen niveles basales inferiores de BDNF sérico y plasmático en comparación a personas sanas (Szuhany & Otto, 2020), por otro lado múltiples estudios demuestran que el ejercicio físico ayuda a promover la expresión de BDNF a nivel de

hipocampo lo que se traduce en mejoras en la función de la memoria (Maass et al., 2016).

Ejercicio de fuerza y resistencia

La actividad física incluye todo movimiento que genere un aumento en el uso de energía, mientras que el ejercicio es una actividad física planificada y estructurada.

El entrenamiento de fuerza incluye ejercicios con pesas libres, máquinas de pesas o pesas corporales (J. K. Morris et al., 2017; Pedrinolla et al., 2020).

La utilización de cargas pesadas para mejorar la fuerza muscular empezó a utilizarse en 1945 por Thomas L. Delorme en programas de rehabilitación de veteranos de la Segunda Guerra Mundial (J. Lopez, 2006). Los ejercicios de fuerza provocan en el organismo adaptaciones estructurales como lo es la hipertrofia muscular (Tipton & Wolfe, 2004).

Los ejercicios de resistencia o aeróbicos obtienen beneficios al mejorar principalmente la función cerebral la cual se ve disminuida por el progreso de la EA. En los primeros estudios con animales en 1995, se confirmó que una rueda a corto plazo durante dos días resultó en un aumento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo y la corteza caudal, que promueve la función de las neuronas (Lubans et al., 2016).

En los ejercicios de fuerza o anaeróbicos se encontraron estudios que hablan de aumentos del Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), importante en la regulación de las células endoteliales, es decir, promueve la proliferación, migración y supervivencia de estas células, también se observó que con el ejercicio aeróbico hay un incremento en el factor de crecimiento tipo1 (IGF-1) (Voss et al., 2013).

Para medir ejercicio aeróbico se puede determinar por la distancia recorrida en el test de marcha seis minutos (TM6M) que se obtuvo contabilizando el número de vueltas recorridas en forma completa más los metros finales. (Agarwala & Salzman, 2020).

Para medir ejercicio de fuerza se puede medir mediante la escala de borg según el nivel de condición física individual, los ejercicios deben realizarse con un esfuerzo percibido entre 10 y 16 puntos.

Las variables de ejercicio para el ejercicio de fuerza son:

1) Intensidad: Definido por nivel de dificultad, fatiga y número de repeticiones.

Principiante: 12-13 repeticiones.

Avanzado: 14-16 repeticiones.

2) Velocidad de movimiento, velocidad de contracción:

2 s contracción muscular concéntrica, 2 s contracción muscular excéntrica
(relación 1:1).

3) Calidad:

Movimiento técnicamente correcto.

Rango de movimiento máximo.

4) Repeticiones

Principiante: 10 - 15 (resistencia moderada hasta fatiga muscular).

Avanzado: 8 - 12 (alta resistencia hasta fatiga muscular).

5) Descansar 2 minutos entre sets.

(Gschwind et al., 2013)

HIIT:

En cuanto al ejercicio de tipo HIIT, el primer estudio del entrenamiento por intervalos (HIIT) surge al realizar una rehabilitación cardíaca en 1972 al pedirle al paciente que realizará un ciclo con cargas de trabajo por 1 minuto y

descansos de 30 segundos en cada intervalo, pudiendo observar que los pacientes lograban realizar el ejercicio durante al menos el doble de lo que realizaban en bicicleta de forma continua. En 1979 se llega a la conclusión que es necesario ejercicios de alta intensidad para provocar adaptaciones y lograr mejoras en las capacidades físicas de los pacientes o deportistas. Los primeros estudios, como se mencionó anteriormente se realizaron en pacientes con patologías cardíacas, dando como resultado el que un ejercicio lo suficientemente intenso, puede generar una menor isquemia miocárdica, entregando una nueva forma de rehabilitación en estos pacientes (Weston et al., 2014) Con el tiempo este tipo de ejercicio ha aumentado su popularidad entre las personas como forma de prevención de enfermedades cardiometabólicas y de entrenamiento en personas físicamente activas, esto ya que la realización del HIIT consume menor cantidad de tiempo por semana y podría dar los mismos resultados que los ejercicios convencionales como el MICT. Este tipo de entrenamiento entrega efectos a nivel metabólico, cardiorrespiratorio, muscular y calidad de vida en las personas, siendo más seguro y mejor tolerados por ellos (Dun et al., 2019).

5.RESULTADOS

5.1 Tabla 2.

Cortisol

AUTOR	OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADO (COMO AFECTA (+/-))
<i>Ouanes & Popp, 2019</i>	Determinar la interrelación entre cortisol, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.	Revisión de literatura	El cortisol elevado se asocia a una deficiencia en el funcionamiento cognitivo, funcionamiento ejecutivo, lenguaje, memoria espacial, velocidad de procesamiento y cognición social más deficiente. En sujetos cognitivamente sanos, niveles altos de cortisol se relacionan con un mayor riesgo de deterioro

cognitivo y con esto EA. Además el cortisol elevado genera efectos neurotóxicos sobre el hipocampo y promover estrés oxidativo y toxicidad del péptido B amiloide.

<i>Udeh-Momoh et al., 2019</i>	Determinar si el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) anormal y los niveles elevados de cortisol se asocia a con la aparición o transición clínica de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y la EA en sujetos cognitivamente normales	Los datos utilizados se recabaron de ADNI (Iniciativa de Neuroimagen de la Enfermedad de Alzheimer). Se incluyeron 91 participantes en lo que se obtuvo el consentimiento informado de cada participante (rango etario de 55-90 años) cognitivamente normales midiendo el LCR matutino disponible y la A-42 que fueron evaluados. Se utilizaron	Los individuos que se encontraban en la categoría basal (GC + / A-+, cortisol alto / A- anormal) tenían un mayor riesgo de progresión desde la etapa preclínica hasta la clínica en comparación con (GC- / A--, cortisol bajo / A-normal).
--------------------------------	--	---	--

regresiones de COX para probar asociación entre el cortisol del LCR y A-42, puntuación de reserva y progresión de la EA, ajustando por edad, sexo, síntomas depresivos y genotipo de la apolipoproteína de E

5.2. Tabla 3.

BDNF

AUTOR	OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADO (COMO AFECTA (+/-))
<i>Devi, L. et al., 2015</i>	Determinar el mecanismo por el cual la disminución en los niveles de BDNF y su receptor TrKB pudiesen agravar la EA y sus síntomas.	Se utilizaron ratones 5FXAD los cuales expresan la APP humana, se buscó comparar diferentes grupos etarios de estos ratones y como grupo control se utilizó ratones de tipo salvaje no transgénicos. Para evaluar el comportamiento de TrKB se cruzaron ratones	Se observó que los ratones 5XFAD que presentaban disminución de TrKB tenían una reducción significativa en la memoria en comparación a los otros fenotipos y el grupo control,

		5FXAD con ratones knockout para TrKB dando 5 fenotipos diferentes los cuales fueron puestos a pruebas de laberinto en Y para memoria, construcción de nidos, análisis de inmunotransferencia y prueba ELYSA para ver las concentraciones de oligómero AB. Los datos obtenidos se analizaron por medio de un análisis de varianza unidireccional y para observar diferencias significativas se utilizó comparaciones de Bonferroni post hoc finalmente para la significancia se utilizó valor P inferior a 0.05	lo que contribuye a nuestra investigación de manera positiva acerca de la importancia de BDNF y su papel en la enfermedad y sintomatología del Alzheimer.
Rosa, E. et al., 2015	Explicar el mecanismo por el cual se produce una disminución del BDNF producto de la formación de placas AB	Se utilizaron células de neuroblastoma humano SH-SY5Y a las cuales se les aplicó oligómeros AB, para análisis estadístico de este estudio se utilizó el software IBM statistics 22, para las comparaciones se utilizó prueba T de 2 muestras y prueba post hoc de tukey, la significancia se asignó un valor P menor a 0.05.	Se observó una disminución en el ARN mensajero de BDNF en las células SH-Y5Y posterior al tratamiento con oligómero AB, esto contribuye de manera positiva a nuestra investigación mostrando como el BDNF se ve alterado en la EA.

<i>Wang, Z. H. et al., 2019</i>	Dar a conocer el mecanismo por el cual una disminución de BDNF y TrKB llevan a un aumento en la formación de placas AB	Se aplicó un anticuerpo en neuronas primarias de rata para inhibir a BDNF truncando su vía de señalización, se preparó otro grupo de ratones transgénicos con eliminación del gen de BDNF, luego se midió la APP y TAU por medio de inmunoreactividad, el valor de significancia fue de $P < 0,05$	La reducción de BDNF generó un aumento de la respuesta de las vías que estimulan a la gamma secretasa y por tanto la formación de AB, esta es una contribución positiva a nuestra investigación mostrando los efectos negativos que pudiesen generar una disminución del BDNF en los pacientes con EA y por tanto los beneficios que trae el aumento de este.
---------------------------------	--	--	---

5.3. Tabla 4

Ejercicio

AUTOR	OBJETIVO	METODOLOGÍA	RESULTADO (COMO AFECTA (+/-))
<i>Anderson-Hanley et al., 2018</i>	El presente estudio tiene como objetivo abordar la escasa literatura que se han abordado en las intervenciones de ejercicio físico y mental en humanos y con esto replicar o ampliar otros hallazgos en la literatura.	Este ensayo clínico aleatorizado habla del Estudio de ejercicio aeróbico y cognitivo. Este estudio compara los efectos de 6 meses de un exer-tour (paseos en bicicleta de realidad virtual) con los efectos de un exer-score con más esfuerzo (pedaleando a través de un videojuego para sumar puntos). Catorce adultos mayores residentes en la comunidad que cumplían con los criterios de detección de DCL (SMCI)	El resultado primario: función ejecutiva, mientras que los resultados secundarios incluyeron la memoria y la función cognitiva diaria. Exer-tour y exer-score produjeron efectos moderados significativos sobre la función ejecutiva; no hubo un efecto de interacción significativo. Sin embargo, después de 3 meses, el exer-tour reveló un efecto significativo y moderado, mientras que el exer-score mostró poco impacto, también resultaron en mejoras significativas en la memoria verbal.

		cumplieron con el ejercicio asignado durante 6 meses	Los datos piloto, incluidos los biomarcadores salivales y la resonancia magnética estructural, se recopilaron al inicio del estudio y a los 6 meses; La dosis de ejercicio se asoció con un aumento de BDNF y un aumento del volumen de materia gris en la corteza prefrontal y corteza cingulada anterior. La mejora de la memoria se asoció con un aumento en la corteza prefrontal lateral dorsal. Todo esto contribuye positivamente al estudio.
<i>Head et al., 2012</i>	El principal objetivo de este artículo fue examinar si el ejercicio físico modera la asociación entre el genotipo APOE y el depósito de amiloide en adultos cognitivamente normales.	Un total de 201 adultos cognitivamente normales de 45 a 88 años fueron reclutados, se recolectaron muestras de LCR de 165 participantes. Se realizaron imágenes de	Los portadores de APOE ε4 evidenciaron una mayor unión de compuesto B de Pittsburgh marcado con carbono 11 y niveles más bajos de Aβ42 en el LCR que los no portadores. Se

		amiloide a 163 participantes. Los datos de APOE y respuestas a un cuestionario sobre la participación en el ejercicio físico durante la última década se obtuvieron junto con muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) e imágenes de amiloide con positrón del compuesto B de Pittsburgh marcado con carbono 11 tomografías de emisión.	replicaron nuestros hallazgos previos de mayor unión de compuesto B de Pittsburgh marcado con carbono 11 y niveles más bajos de Aβ42 en LCR en individuos más sedentarios. Todos los hallazgos siguieron siendo significativos después de controlar por edad; sexo; nivel educacional; índice de masa corporal; entre otras cosas, esto contribuye positivamente al estudio
<i>Lubans et al., 2016</i>	Determinar de qué forma la actividad física incide en la salud cognitiva y mental de los jóvenes.	Se usaron seis bases de datos como PubMed, PsycINFO, SCOPUS, Ovid Medline, SportDiscus y Embase. Se evaluó la intervención de la actividad física en el hogar, escuela, comunidad. El	Se determinaron los efectos del ejercicio sobre los posibles mecanismos neurobiológicos, dando como resultado que en uno de los cinco en estudio se generaron efectos significativos.

		criterio de aceptabilidad de los artículos dependía de si se generaba un análisis estadístico de cambio en las siguientes áreas: cognición o salud mental, mecanismos neurobiológicos, psicosociales y conductuales.	
<i>Pedrinolla et al., 2020</i>	El objetivo de nuestro estudio fue investigar los efectos inducidos por el ejercicio sobre la función vascular en la EA.	Para el estudio fueron reclutados y asignados aleatoriamente a ejercicio físico o grupo control Treinta y nueve pacientes con EA. Todos los sujetos realizaron 72 sesiones de tratamiento (90 min, 3 veces por semana). Se incluyeron entrenamiento aeróbico y de fuerza de intensidad moderada a alta. En el grupo control incluyó estímulos cognitivos	El grupo de ejercicio físico aumentó la función vascular, PLM, VEGF, flujo sanguíneo arterial y velocidad de cizallamiento y en el grupo control, no se encontraron diferencias entre el pretratamiento y el postratamiento para ninguna variable. Esto quiere decir que contribuye positivamente en el grupo de ejercicio físico.

(visual, verbal, auditivo). Antes y después del tratamiento de 6 meses, la función vascular se midió mediante pruebas de movimiento pasivo de piernas (PLM, calculando la variación en el flujo sanguíneo), pruebas y dilatación mediada por flujo. Se analizó una muestra de sangre para determinar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El flujo sanguíneo arterial (BF) y la velocidad de cizallamiento (SR) se midieron durante Ejercicio físico y grupo control durante una sesión de tratamiento típica.

<i>Vidoni et al., 2012</i>	Este estudio busca describir el cambio	Se realizaron pruebas	La aptitud cardiorrespiratoria
----------------------------	--	-----------------------	--------------------------------

	en la aptitud cardiorrespiratoria durante 2 años en sujetos con enfermedad de Alzheimer (EA) en etapa temprana y envejecimiento no demente, también evaluar la relación de la aptitud cardiorrespiratoria con el deterioro cognitivo, la atrofia cerebral y la progresión de la demencia.	cognitivas y de ejercicios en una cinta rodante graduada a individuos con Enfermedad de Alzheimer en etapa temprana (37) y sin demencia (53), también se les toma una resonancia magnética al inicio de estudio y 2 años después.	basal más baja se asoció con la progresión de la gravedad de la demencia en la EA y la disminución de la aptitud cardiorrespiratoria durante 2 años se asoció con atrofia cerebral en hipocampo en la EA. En los participantes que no presenta demencia, hubo una tendencia a que la aptitud inicial más baja se relacione con el deterioro cognitivo. Tanto la aptitud cardiorrespiratoria basal más baja como la disminución de la aptitud de CR durante 2 años se asociaron con atrofia cerebral regional.
<i>Vidoni et al., 2015</i>	Buscar la relación entre un entrenamiento de tipo aeróbico y la cognición	Se realizó un programa de entrenamiento aeróbico de 26 semanas en personas mayores o igual	Se observaron mejoras cognitivas en el apartado de procesamiento visuoespacial lo que se asoció a una mejora en la

		a 65 años, los participantes entrenaban 3 a 5 días por semanas buscando no sobrepasar los 150 min semanales en total, como prescripción de la intensidad se utilizó la frecuencia cardiaca objetivo, para la medición de la cognición se dividió en 5 apartados diferentes.	respuesta cardiorrespiratoria de los participantes este resultado positivo nos favorece al mostrar como un programa de ejercicio aeróbico pudiese tener beneficios en la cognición siendo muy útil en pacientes con EA que presentan un deterioro de esta.
<i>Vasconcelos-Filho, F. S., et al., 2020</i>	Evaluar los efectos que pudiese tener un programa HIIT sobre la enfermedad de Alzheimer.	Se seleccionaron un total de 40 ratas las cuales fueron divididas en 4 grupos: Sham no entrenado, Sham entrenado, Alzheimer no entrenado y Alzheimer entrenado, se les inyectó AB a nivel de hipocampo y se les sometió a 8 semanas de entrenamiento HIIT, luego se	El grupo de ratas entrenadas con EA presentaron una mejoría en distintas áreas, como lo es la física, locomotora, de aprendizaje y memoria. Además, se vio una mayor activación de SOD y CAT que disminuye la peroxidación lipídica y con esto impedir el estrés oxidativo que produce daño a nivel hipocampal.

les realizó
pruebas para
evaluar los
niveles de BDNF
y TrKB así como
el equilibrio
redox.

6.DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos durante la recopilación de información sobre las variables establecidas al inicio de la investigación indican que la enfermedad de Alzheimer, a pesar de tener un mecanismo ya descrito, es multifactorial, es decir, se ve influenciada por otros elementos. El propósito de esta revisión es determinar la relación que tienen las variables sobre la EA buscando responder la pregunta de investigación ¿Cómo es la relación entre el cortisol, BDNF, ejercicio de fuerza, ejercicio de resistencia y HIIT en la enfermedad de Alzheimer?

6.1. Alzheimer y biomarcadores:

El primer biomarcador seleccionado es el Cortisol, que corresponde a una hormona de tipo glucocorticoide liberada en la zona fasciculada de la corteza de las glándulas suprarrenales. Se ha estudiado que una desregulación del eje HPA se correlaciona con distintas afecciones de salud física y deterioro cognitivo lo que lleva a una menor regulación homeostática y con esto a un menor rendimiento cognitivo lo que sumaría de forma negativa al deterioro cognitivo y al hipometabolismo temporoparietal que posee la EA (Jeong, 2017).

Los niveles de cortisol pueden ir variando de acuerdo a distintos factores desencadenantes, ya sean fisiológicos como psicológicos que pueden llevar a una sobreactivación del eje HPA, que como se mencionó anteriormente, es un componente principal del organismo como respuesta a largo plazo frente al estrés, esta puede conducir a un deterioro del hipocampo y, por lo tanto, a una disminución del rendimiento cognitivo y pérdida de la memoria verbal (Incollingo Rodriguez et al., 2015; M. C. Morris et al., 2016; Wosu et al., 2013) al igual que lo planteó (Bondi et al., 2017; Jeong, 2017; Koenig et al., 2020; Mantzavinos & Alexiou, 2017), refiriéndose a las atrofas del lóbulo del hipocampo y del lóbulo medial-temporal acompañado de un deterioro en la memoria siendo una de las causas del déficit cognitivo en el proceso patológico de la EA. Durante el proceso de activación del eje HPA, hay distintas estructuras que participan en su regulación, dentro de los más importantes tenemos la corteza prefrontal e hipocampo que generan una inhibición del eje HPA, es por esto que en sujetos con sobreactivación del eje HPA, estas son las primeras áreas afectadas, lo que lleva a una mayor prevalencia de presentar demencia (Lee et al., 2015; M. C. Morris et al., 2016; Ouanes & Popp, 2019). Entonces según lo que se ha visto cuando se genera estrés, se activa el eje HPA, lo que da como resultado la liberación de Cortisol por parte de la glándula suprarrenal, el Cortisol a nivel cerebral atraviesa la barrera hematoencefálica gracias a su carácter lipofílico, al estar en el cerebro se une a receptores intracelulares, que al activarlos se anclan a distintos elementos de respuesta hormonal en el ADN con el fin de regular la transcripción de genes y con esto generar un efecto en distintas áreas, siendo

una de ellas a nivel cognitivo (siendo representado principalmente por el hipocampo y en menor medida por la corteza prefrontal). El cortisol se une a dos tipos de receptores, el “tipo 1” que corresponde a receptores de mineralocorticoides (se asocian a efectos positivos a nivel cognitivo) y el “tipo 2” que corresponde a receptores de glucocorticoides (efectos negativos a nivel cognitivo), siendo los “tipo 1” los de mayor afinidad con los corticoides, en este caso cortisol. A nivel de hipocampo se expresan ambos tipos de receptores y a nivel de corteza prefrontal sólo el tipo 2. Según lo establecen (Murray et al., 2014; Ouanes & Popp, 2019) concordando en este ámbito en ambas investigaciones.

Se ha visto que los efectos del cortisol en el rendimiento cognitivo (hipocampo) depende mucho de su concentración, ya que en niveles moderados sólo se activarán los receptores tipo 1 o de mineralocorticoides (efectos potenciadores de la cognición), pero a medida que aumenta la concentración de cortisol (cuadros de estrés crónicos o de larga data) los receptores “tipo 1” se saturan, generando la activación de los receptores “tipo 2” promoviendo efectos negativos a nivel cognitivo sumándose al propio deterioro cognitivo de base que posee la EA establecidos por diversos autores tales como (Bondi et al., 2017; Jeong, 2017; Koenig et al., 2020; Mantzavinos & Alexiou, 2017). Los cuales, al describir el proceso de esta patología, cuando se refieren a sus manifestaciones clínicas, afirman que el deterioro cognitivo es la principal y más importante.

En relación a otro tema, se ha visto que las altas concentraciones de cortisol vespertino, se pueden relacionar con una disminución del volumen de la materia gris en distintas regiones cerebrales (en especial a nivel occipital y frontal), con una atrofia a nivel de hipocampo que se puede corroborar ya que, en la enfermedad de Cushing, existe una atrofia del hipocampo que revierte posterior al tratamiento y normalización en la concentración de cortisol. El papel del hipocampo es vital en la activación del eje HPA, ya que genera su inhibición, por lo que una atrofia del hipocampo puede llevar a una menor inhibición y con esto mayor activación del eje HPA (aumento de cortisol). Se ha propuesto que el menor volumen a nivel del hipocampo puede deberse a un menor volumen de BDNF en esa zona y una de las posibles razones de su disminución es la mayor activación de los receptores “tipo 2” que disminuyen su concentración.

Los corticoides generan estrés oxidativo y aumentan la toxicidad del péptido B-amiloide en neuronas del hipocampo, esto se puede corroborar ya que, en un modelo de ratón con EA, el cortisol genera el péptido B-amiloide exacerbado y la patología de Tau a nivel cerebral (van der Kleij et al., 2018). Por lo que se deduce que el aumento de cortisol promueve la progresión patológica y clínica de la EA ya que genera una exacerbación del péptido AB, la patología tau y aumento del estrés oxidativo (Lee et al., 2015; Ouanes & Popp, 2019).

Para complementar todo lo ya informado, el cortisol aumentado impide el procesamiento normal de la proteína amiloide y Tau, además promueve la neurodegeneración y la disfunción sináptica, según lo demuestran (Lee et al., 2015; Udeh-Momoh et al., 2019).

BDNF es el segundo biomarcador que se puso en estudio para relacionarlo con la enfermedad de Alzheimer en esta investigación, en base a la información recabada se puede dar a entender inicialmente que en los pacientes con EA existe una reducción de los niveles de BDNF y su receptor TrKB (Amidfah et al., 2020; Devi & Ohno, 2015); pero además estos últimos interactúan con una enzima la cual tiene un rol fundamental en la progresión y formación de placas AB (Wang et al., 2019); por ende es muy importante el entender como BDNF pudiese estar relacionado con el avance de la EA.

Lo primero a describir entonces será la disminución de BDNF en pacientes con EA y la alteración que genera esta respuesta negativa a nivel neuronal. Para abordar los mecanismos por los cuales en la EA existe una disminución de BDNF primero debe explicarse la normalidad de la vía por la cual se produce esta neurotrofina, inicialmente a nivel neuronal ocurre la activación ya sea de una proteína kinasa A por medio de un aumento en los niveles de AMP cíclico gracias a la adenilato ciclasa, una protein kinasa C y AKT, luego de esto ocurre una fosforilación de CREB para dar paso a la transcripción de BDNF y su posterior unión al receptor TrKB. En pacientes con Alzheimer se puede observar disminución de CREB y por tanto BDNF la cual ocurre

producto de que las placas beta amiloide generan inactivación de la PKA que está encargada de fosforilar a CREB, por otro lado también desfosforila a AKT y activan a GSK3 beta la cual tiene como función inactivar a CREB fosforilado, todo esto producirá que la transcripción de BDNF este alterada y por tanto sus niveles estarán disminuidos (Amidfah et al., 2020; Devi & Ohno, 2015). Debido a esta alteración y posterior déficit de BDNF en paciente con Alzheimer se asocia que la disminución en la memoria es producto de esto lo cual se relaciona en un estudio realizado células SH-SY5Y de Neuroblastoma a las cuales se les aplicó A β y se observó que los niveles de ARNm de BDNF fueron significativamente inferiores, pero a diferencia de los autores anteriores este estudio atribuyó la disminución de BDNF a una disminución del ARN mensajero de CREB y no a la inactivación de la PKA (Rosa & Fahnestock, 2015). En relación a esto también se ha observado una disminución del volumen hipocampal en pacientes con EA (Jeong, 2017).

Ahora bien los estudios anteriores ayudan a confirmar la reducción de BDNF en pacientes portadores de EA esto entonces provoca una alteración en la vía de señalización por la cual BDNF puede actuar y generar los efectos neuroprotectores de supervivencia y aumento de la plasticidad, pero es importante entender que en la EA no solo existe una disminución de los niveles de BDNF entonces otro factor importante a mencionar en la relación Alzheimer – BDNF es su receptor TrkB el cual se ve disminuido en etapas iniciales de la EA (Devi & Ohno, 2015) lo que llevaría nuevamente a una alteración de los efectos positivos de BDNF agravando aún más la pérdida de

memoria que mencionan (Jeong, 2017; Koenig et al., 2020; Lawlor et al., 2018; Mantzavinos & Alexiou, 2017). esto lo demostraron (Devi & Ohno, 2015) en su estudio donde al realizar pruebas en ratones 5FXA modificados para expresar menor cantidad de receptores TrKB observaron que la memoria por medio de una prueba en laberinto en Y se encontraba reducida considerablemente en comparación a los grupos controles. En relación a esto mismo es importante destacar los efectos que pudiese tener BDNF y su receptor TrKB en la progresión de la EA, estos últimos interactúan con la enzima gamma proteasa la cual está altamente involucrada con la formación de placas A β por lo cual, al haber más niveles de BDNF, habría una menor formación de placas A β , las cuales según (Murray et al., 2014; Schneider et al., 2015) su acumulación conduce a un aumento en la fosforilación de la proteína Tau y una formación de redes neurofibrilares desorganizadas llevando a una muerte neuronal del hipocampo junto a los lóbulos temporoparietal y medial parietal que, según (Bondi et al., 2017; Jeong, 2017) son los principales afectados en la EA, esto se evidencia en el estudio de (Wang et al., 2019) los cuales realizaron un análisis en ratas con inhibición de la vía BDNF y TrKB por medio de un anticuerpo específico para BDNF, entre los resultados obtenidos pudieron observar que las ratas a las cuales se les dio el anticuerpo presentaron una mayor activación de vías que generan la formación de gamma secretasa como lo son JAK2 y STAT3 esta respuesta es mediada gracias a las citoquinas pro inflamatorias. Este resultado apoya la idea de que al reducir los niveles de BDNF y su receptor TrKB la progresión de la EA empeora lo cual puede explicarse debido a que en la EA hay

presencia de neuroinflamación esta es debido a la presencia de placas A β en relación a esto se ha observado un factor de transcripción C / EBP beta este último tiene como función la expresión de la gamma secretasa y por ende la posterior formación de placas A β y su actividad es influenciada por estas últimas y la IL-6 por ende existe un feedback positivo al verse elevado los niveles de estos últimos como ocurre en el caso de la enfermedad de Alzheimer por ende se pudiese pensar en el BDNF como un factor protector frente a la progresión de la EA.

Entonces los estudios analizados y la información obtenida de estos ayudan a reforzar la importancia que posee BDNF en la enfermedad de Alzheimer dándonos a entender que la reducción de este debido a la misma EA lleva a un deterioro a nivel neuronal lo que produce afectación a nivel cognitivo y deterioro de la memoria, además como se mencionó BDNF está altamente relacionado con la gamma secretasa la cual ayuda a la formación de placas AB por ende es lógico pensar que un aumento de BDNF pudiese tener un mejor pronóstico en esta enfermedad no solo por su relación con la formación de AB sino también por los efectos positivos que tiene nivel neuronal.

6.2. Alzheimer y ejercicio:

Respecto al ejercicio aeróbico se encontró que estimula la neurogénesis o la

angiogénesis, tiene un efecto en el aumento de la perfusión del hipocampo ya que puede mejorar el suministro de oxígeno y nutrientes a las neuronas del hipocampo. Además, los beneficios del ejercicio regular sobre la cognición podrían estar relacionados con sus efectos antiinflamatorios, por ejemplo, al reducir las citocinas inflamatorias como IL1-beta o TNF-alfa que afectan la señalización del factor de crecimiento. Los modelos en animales también han propuesto que el ejercicio reduce la carga de placas beta amiloide ($A\beta$) en el hipocampo y la corteza, posiblemente modulando el procesamiento de la proteína precursora amiloide y mejorando la degradación y eliminación de $A\beta$. Los aumentos inducidos por el ejercicio en IGF-I y VEGF en cooperación con BDNF mejorarían la memoria dependiente del hipocampo al modular la plasticidad sináptica, la densidad de sinapsis y la neurotransmisión que involucra neuronas maduras. Sin embargo los datos no respaldan ningún efecto del ejercicio sobre IGF-I y BDNF, aunque los cambios de aptitud física en adultos mayores tiene una alta correlación de perfusión del hipocampo, pero no hubo cambios de perfusión o aptitud con los cambios de IGF-I (Hayes et al., 2013).

Otros estudios han demostrado que el ejercicio aeróbico tiene un efecto neuroprotector en algunas enfermedades neurodegenerativas tales como la EA y enfermedades crónico-degenerativas (Hayes et al., 2013; J. K. Morris et al., 2017). Siendo así un factor protector para la población de riesgo.

La práctica regular de ejercicio aeróbico en adultos mayores aumenta la síntesis de neurotrofinas, cambios en la vascularización cerebral, como en la velocidad de perfusión cerebral y activación de áreas en el cerebro, a esto se le suma un aumento del volumen cerebral especialmente en las áreas frontal, temporal (asociada con memoria a largo plazo), corteza prefrontal (asociada con procesos cognitivos críticos) y cuerpo calloso (Anderson-Hanley et al., 2018). Por ende, el entrenamiento de tipo aeróbico en estos pacientes cumple un rol tanto preventivo como protector ante el avance del deterioro cognitivo, pérdida de la función cerebral y progresión de los síntomas de la EA.

La relación dosis-respuesta del ejercicio aeróbico sobre la aptitud o capacidad cardiorrespiratoria tiene un claro efecto para los beneficios cognitivos en la EA. La aptitud cardiorrespiratoria se refiere a la capacidad de realizar actividad física de músculos grandes, dinámica, de intensidad moderada a alta durante un período prolongado, y depende de la integridad de los sistemas cardiovascular, respiratorio y de los músculos esqueléticos, es una medida de salud importante, fuertemente relacionada con la mortalidad, el riesgo de enfermedad cardiovascular, la salud funcional y el deterioro cognitivo. (Vidoni et al., 2015) La aptitud cardiorrespiratoria se evalúa con pruebas que midan oxígeno, en estas pruebas la velocidad y pendiente de la cinta rodante aumentan en intervalos de 1 a 2 minutos y el volumen de consumo de oxígeno, que es el VO_2 se mide a lo largo de esta prueba. Las medidas relevantes incluyen el VO_2 pico y el VO_2 máx. (Valor en el que el VO_2 se estabiliza o

aumenta mínimamente a pesar del aumento de la carga de trabajo en la prueba de ejercicio graduada), también se utiliza el cicloergómetro. (Hayes et al., 2013). Esto quiere decir que, la capacidad cardiorrespiratoria es un objetivo terapéutico útil para lograr beneficios cognitivos, también se ha descubierto que la prescripción de ejercicio debe individualizarse para cada paciente y no prescribir una cantidad estándar de actividad física.

Otro estudio comenta que la respuesta fisiológica de aptitud cardiorrespiratoria es más importante que la duración del ejercicio, es decir, una respuesta fisiológica al ejercicio es un mejor predictor que la dosis de ejercicio para predecir los beneficios cognitivos, esto porque la presencia y grado de adaptación fisiológica del aumento del VO₂ pico (mayor tasa de consumo de oxígeno durante ejercicio exhaustivo o máximo) es un predictor importante del beneficio cognitivo. Hay datos que demuestran que niveles modestos de ejercicio en los adultos mayores brindan beneficios para el acondicionamiento físico, con mayores beneficios fisiológicos en dosis más altas. Estos datos refuerzan la idea de que las adaptaciones fisiológicas sistémicas al ejercicio están bien conservadas en los adultos mayores, incluso con dosis bajas de ejercicio aeróbico, y respaldan que se logran mayores beneficios con dosis más altas de ejercicio (Hayes et al., 2013; J. K. Morris et al., 2017; Vidoni et al., 2015).

Los datos existentes de estudios de neuroimagen tanto estructurales como funcionales apoyan la noción de que la aptitud cardiorrespiratoria se vincula con la integridad neuronal en los adultos mayores.

Existe relación entre las regiones del cerebro con la aptitud cardiorrespiratoria, ya que los estudios con ejercicios aeróbicos que utilizan imágenes funcionales y estructurales han demostrado una relación con la aptitud cardiorrespiratoria en las regiones, como la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal medial, la corteza prefrontal lateral y las regiones parietales laterales (J. K. Morris et al., 2017).

Existe una asociación positiva entre la aptitud cardiorrespiratoria y la estructura cerebral en pacientes con deterioro cognitivo atribuible a la EA. En un informe de seguimiento se reveló que la aptitud cardiorrespiratoria se asoció positivamente la sustancia blanca y sustancia gris parahipocampal con la sustancia blanca del hipocampo en pacientes con EA en etapa temprana y la disminución del VO₂ pico durante un período de 2 años en pacientes con EA se asoció con reducciones de volumen en la circunvolución parahipocampal y la circunvolución temporal inferior, así como con la ínsula bilateral, la circunvolución lingual derecha y el putamen derecho (Vidoni et al., 2012).

Los avances recientes han permitido la detección in vivo de placas de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares, que son los signos distintivos de la neuropatología de la EA. Utilizando el compuesto B de Pittsburgh (PiB), un marcador que se sabe que se acumula en regiones con depósitos de amiloide, los investigadores han demostrado que, en los adultos mayores cognitivamente normales, los niveles más bajos de actividad física, se asocia con una mayor carga de amiloide en regiones corticales. En un estudio de seguimiento, estos resultados se replicaron y demostraron que los niveles más bajos de ejercicio físico ,se asociaron con un PiB cortical elevado en los portadores de APOE $\epsilon 4$ (factor de riesgo genético para EA), pero no en los no portadores (Head et al., 2012).

Además, se encontró que las mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria se relacionaron con beneficios en el rendimiento de la memoria y el cambio de volumen cerebral. Estos datos encajan con un creciente cuerpo de evidencia de que mejorar la aptitud cardiorrespiratoria a través del ejercicio puede ser importante para lograr los máximos beneficios cerebrales del ejercicio, esto quiere decir que, los individuos con una aptitud o capacidad cardiorrespiratoria más alta exhibieron una cognición significativamente mejor en comparación con los individuos con una capacidad cardiorrespiratoria más baja y se asocia con una disminución de los efectos relacionados con el A β en la cognición. Todos estos hallazgos sugieren que el ejercicio podría desempeñar un papel importante en la prevención de la EA. (J. K. Morris et

al., 2017; Vidoni et al., 2015).

En tanto con el ejercicio de fuerza se ha demostrado que el entrenamiento de esta clase puede ser beneficioso, al llevar mejoras en la salud vascular entre ellas vasodilatación, mejora de la función endotelial y del riego sanguíneo, mejoras en el gasto cardiaco tales como la regulación de la frecuencia cardiaca junto con una disminución del consumo de oxígeno a nivel miocárdico, todos estos efectos pueden ser inducidos por el ejercicio sobre la función vascular en la EA (Figueroa et al., 2011). Lo que llevaría a un aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en las zonas afectadas y a un aumento en el nivel cognitivo, pero este aumento en el nivel cognitivo, según (van der Kleij et al., 2018). no se relacionaría con el aumento en el FSC.

Se ha investigado y planteado algunas hipótesis que el sitio de aparición de la EA son los vasos, arteriolas, arterias pequeñas y capilares del sistema nervioso central, algunos hallazgos que se basa esta hipótesis son la atrofia capilar cerebral, cambios estructurales en las células endoteliales, reducción de la perfusión de la corteza temporal y frontal, disfunción vascular a nivel sistémico, es decir, óxido nítrico disminuido al igual que el flujo de sangre hacia el interior de arterias de conducto extra craneal, estos son los cambios vasculares que se han encontrado en los sujetos con EA. Todo esto tiene una relación lineal con la disfunción y deterioro cognitivo sugiriendo que la función

vascular desempeña un papel importante en la EA (Pedrinolla et al., 2020).

Es bien sabido que el ejercicio, tanto de resistencia como de fuerza tienen impacto sobre la función vascular, ya que tiene un efecto directo sobre el flujo sanguíneo, factores de crecimiento vascular (VEGF) angiogénesis a nivel sistémico y regulación de la biodisponibilidad de óxido nítrico (Pedrinolla et al., 2020; Vidoni et al., 2015).

Los efectos inducidos por el ejercicio sobre la función vascular periférica y cerebral en la enfermedad de Alzheimer se da por la acción directa del ejercicio físico sobre el metabolismo del óxido nítrico vascular y la regulación positiva de los factores de crecimiento vascular, es decir, durante el ejercicio, el flujo sanguíneo y el estrés por cizallamiento vascular aumentan en los lechos de tejidos con alta actividad metabólica, lo que lleva a la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial, con esto mejorar la biodisponibilidad del óxido nítrico, además al aumentar la demanda de energía durante el ejercicio, como respuesta el VEGF se regula al alza, puede cambiar la morfología, aumentar el número y el diámetro de los capilares y arterias. Este cambio angiogénico se asocia con cambios funcionales y mejora en el flujo sanguíneo de órganos, incluido el flujo sanguíneo cerebral, que está alterado en la EA (J. K. Morris et al., 2017; Pedrinolla et al., 2020; van der Kleij et al., 2018).

Inicialmente se ha observado que este tipo de ejercicio Como entrega múltiples beneficios en la calidad de vida de los pacientes. Es muy beneficioso para el sistema cardiorrespiratorio influyendo en parámetros como el VO₂ pick provocando un aumento de este, así como también un aumento en el volumen sistólico y por ende en el gasto cardiaco. Además, en estudios donde se compara el entrenamiento HIIT con el entrenamiento continuo de intensidad moderada se ha observado que el HIIT tiene mejores efectos a nivel del sistema nervioso autónomo, niveles de hemoglobina y volumen plasmático; Sumado a esto se ha estudiado una mejoría en la dilatación mediada por flujo relacionada con un entrenamiento HIIT en la arteria braquial. Finalmente, el HIIT ha demostrado ser efectivo en la disminución de la rigidez de los vasos en pacientes que presentan síndrome metabólico. Otro sistema estrechamente relacionado al cardiovascular es el sistema respiratorio, en donde el entrenamiento HIIT no solo ha demostrado tener una mejoría en el VO₂ peak sino que también en el patrón ventilatorio y los músculos involucrados en la respiración, finalmente y relacionado a lo mencionado anteriormente a nivel musculoesquelético este tipo de entrenamiento mostró inducir en el músculo un aumento de las fibras tipo I las cuales poseen una gran capacidad aeróbica, esto se traduce en un músculo con mayor número de mitocondrias y mayor densidad de sus capilares por ende más eficiente energéticamente.

Este tipo de ejercicio, como cualquier otro, debe tener una prescripción la cual debe estar ajustada al usuario y sus características (si tiene patologías, si es sedentario, si es deportista, etc.), (Dun et al., 2019). En relación al HIIT se ha observado que produce efectos benéficos a nivel cerebral ya que promueve el aumento de la liberación de neurotrofinas por medio de una mayor estimulación de los receptores NMDA inducidos por lactato esto conlleva a una mayor concentración de calcio dentro de las neuronas, activando las vías para la producción de CREB y por ende aumentando los niveles de BDNF (Vasconcelos-Filho et al., 2021) lo que contrarrestaría el deterioro cognitivo que se produce en la EA (Anderson-Hanley et al., 2018). La información obtenida acerca de los beneficios de este tipo de entrenamiento en pacientes con Alzheimer fue limitada debido una cantidad limitada de estudios que relacionan la EA con el ejercicio de tipo HIIT. Como se mencionó anteriormente el entrenamiento de tipo HIIT genera una mejora en la cognición por medio del aumento en la concentración de neurotrofinas, esta afirmación se ve respaldada por el trabajo hecho por (Vasconcelos-Filho et al., 2021) el cual consistió en realizar un programa de entrenamiento HIIT de 8 minutos a ratas inyectadas con placas A β , versus un grupo control que no realizo ejercicio. Los resultados que obtuvieron demostraron que el grupo con entrenamiento obtuvo mejores resultados en la función cognitiva versus los ratones no entrenados, así como también niveles más altos de BDNF y TrKB, los cuales son un factor protector para esta patología (Anderson-Hanley et al., 2018; Devi & Ohno, 2015). Adicional a esto se demostró que la realización de HIIT tiene efectos antioxidantes, ya que aumentó la actividad de la SOD,

impidiendo el proceso de peroxidación lipídica producto de EROS, disminuyendo el daño oxidativo producido a nivel de hipocampo en la EA.

A pesar de haber concluido con éxito el estudio, a lo largo del proceso se presentaron tropiezos y complicaciones que demostraron las debilidades del estudio, entre las cuales se encontraron: Falta de experiencia por parte del equipo, falta de información sobre algunas variables por si solas, falta de estudios sobre algunas variables y su relación con el Alzheimer. Como contraparte, al terminar el estudio se evidenciaron las proyecciones que aspira la investigación las que serían: aportar información teórica sobre la Enfermedad de Alzheimer, Aportar teoría sobre como las variables influyen y se relacionan con la Enfermedad de Alzheimer, proporcionar bases teóricas sobre cómo se relacionan los tipos de ejercicio en la Enfermedad de Alzheimer para futuros planes de entrenamiento y por último pero no menos importante aportar con información teórica para futuras investigaciones tanto en el área de la medicina como de la neurociencia.

7.CONCLUSIÓN:

El propósito de la investigación fue determinar la relación que poseen el Cortisol, BDNF y los tipos de ejercicio físico en la enfermedad de Alzheimer. Arrojando la evidencia necesaria para futuras investigaciones asociados tanto a la neurociencia como a la medicina.

La EA al ser una enfermedad neurodegenerativa genera manifestaciones tales como: pérdida de memoria, deterioro cognitivo, pérdida de volumen hipocampal, alteración en la sinapsis neuronal, entre otras. Estas alteraciones generadas a lo largo de la progresión de la enfermedad, se ven relacionadas tanto con biomarcadores tales como Cortisol y BDNF como a su vez con diversos tipos de ejercicio que para el propósito de esta investigación se dividió en tres grupos: Ejercicio de resistencia, ejercicio de fuerza y HIIT.

Los biomarcadores se ven involucrados en la EA tanto de manera positiva como negativa. El Cortisol en valores elevados por sobre lo normal y mantenido en el tiempo, actúa de manera negativa sobre la EA y la progresión de la misma ya que, frente a un estímulo estresante se activa el eje HPA lo cual lleva a la liberación de Cortisol, el cual conduce a un deterioro y atrofia del hipocampo junto con un aumento en el estrés oxidativo llevando a una

disminución en el nivel cognitivo del sujeto. Por lo cual, se determina que el Cortisol se relaciona de manera negativa con la EA.

El BDNF contraponiéndose a la acción del Cortisol, actúa como un agente protector para la EA, ya que al ser parte de la familia de las neurotrofinas promueve la supervivencia y el crecimiento neuronal. En la EA, debido a la presencia de placas A β , se ve disminuido el factor de transcripción CREB lo cual se traduce en una disminución de BDNF lo que conlleva a una disminución de la memoria de los sujetos con EA. Otro punto importante respecto a BDNF y su relación con la EA, es el hecho de que su receptor TrkB y BDNF está relacionado con la presencia de las placas A β , siendo una relación inversa, es decir, a mayor cantidad de BDNF, menor cantidad en la aparición de placas A β contribuyendo a una prevención tanto en la aparición de la EA como en la progresión de su sintomatología, relacionándose de manera positiva con la EA.

El ejercicio físico también es una variable importante a considerar en la EA. Ya que generan diversos efectos y, según el tipo de ejercicio elegido, es la forma con el que estos efectos se van a presentar en el organismo y afectar ya sea de manera positiva, negativa o no afectar la aparición y progresión de la EA.

El ejercicio de resistencia, o también llamado aeróbico tiene un efecto protector sobre las enfermedades neurodegenerativas. Tiene una

participación positiva sobre la función cerebral, la que, en sujetos con Alzheimer se ve disminuida. Esta mejora es en base al aumento de BDNF en el hipocampo y otras regiones del cerebro, promoviendo la función neuronal, además estimula la neurogénesis y angiogénesis llevando a un aumento del FSC y aumento de la perfusión hipocampal. Lo cual sumado a que reduce la carga de placas $A\beta$ en el hipocampo, nos llevaría a una mejora en la memoria debido a la modulación sobre la neuroplasticidad, sinapsis y neurotransmisión. Estos hallazgos indican que el ejercicio físico de resistencia tiene una relación positiva con la EA.

El ejercicio de fuerza mejora la salud vascular debido a que genera vasodilatación, mejora la función endotelial, entre otros efectos. El entrenamiento de fuerza dosificado disminuye el número de especies reactivas de oxígeno (EROS) y aumenta las enzimas antioxidantes. A pesar de estos resultados y los efectos positivos que demuestran no hay una relación clara establecida para la EA y cómo se relaciona con el ejercicio físico de fuerza.

HIIT busca generar adaptaciones de tipo cardiorrespiratorias, metabólicas, musculares, etc. En base a una rutina de alta intensidad basada en el Vo_{2peak} generando efectos benéficos como la disminución en la rigidez de los vasos sanguíneos y un aumento en la dilatación de los mismos. También se ha demostrado que el entrenamiento HIIT conlleva a un aumento en la liberación de neurotrofinas tales como BDNF, mejorando los niveles de cognición y

disminuyendo el daño oxidativo a nivel de hipocampo, relacionándose de manera benéfica con la EA.

Las áreas del tejido cerebral que principalmente se ven afectadas en la EA son: el hipocampo, la corteza frontal, corteza prefrontal, lóbulo temporal, lóbulo parietal y lóbulo medio temporal. De los cuales el principal afectado es el hipocampo, el cual presenta disminución del crecimiento neuronal y mayor presencia de placas A β y NFT. Que afectan la sinapsis y función neuronal.

La información recopilada fue la suficiente y apropiada para cumplir con el propósito de investigación establecido y poder responder la pregunta de investigación planteada al inicio del proceso. Respecto a la pregunta de investigación esta fue respondida por cada una de las variables establecidas. En primer lugar, en lo que a Cortisol se refiere, según la información recopilada este biomarcador se relaciona de manera negativa con la EA a diferencia del otro biomarcador seleccionado BDNF el cual por sus efectos benéficos se relaciona de manera benéfica con la EA. Siguiendo con las variables, el ejercicio físico de resistencia y el entrenamiento tipo HIIT se relacionan de manera positiva con la EA debido a los efectos benéficos y protectores que estos generan en el organismo. En el caso del ejercicio de fuerza se destaca la falta de información en el área para establecer una relación entre la variable y la EA.

8. BIBLIOGRAFÍA:

- Adam, E. K., Quinn, M. E., Tavernier, R., McQuillan, M. T., Dahlke, K. A., & Gilbert, K. E. (2017). Diurnal cortisol slopes and mental and physical health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 25–41. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.018>
- Agarwala, P., & Salzman, S. H. (2020). Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*, 157(3), 603–611. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.014>
- Amadio, P., Porro, B., Sandrini, L., Fiorelli, S., Bonomi, A., Cavalca, V., Brambilla, M., Camera, M., Veglia, F., Tremoli, E., & Barbieri, S. S. (2019). Patho-physiological role of BDNF in fibrin clotting. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37117-1>
- Amidfar, M., de Oliveira, J., Kucharska, E., Budni, J., & Kim, Y. K. (2020). The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sciences*, 257, 118020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118020>
- Anderson-Hanley, C., Barcelos, N. M., Zimmerman, E. A., Gillen, R. W., Dunnam, M., Cohen, B. D., Yerokhin, V., Miller, K. E., Hayes, D. J., Arciero, P. J., Maloney, M., & Kramer, A. F. (2018). The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for community-dwelling older adults with or at-risk for mild cognitive impairment (MCI): Neuropsychological, neurobiological and neuroimaging outcomes of a randomized clinical trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(MAY). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00076>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10 Special Issue), 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Cui, M. Y., Lin, Y., Sheng, J. Y., Zhang, X., & Cui, R. J. (2018). Exercise intervention associated with cognitive improvement in Alzheimer's disease. *Neural Plasticity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9234105>
- De la Rosa, A., Olaso-Gonzalez, G., Arc-Chagnaud, C., Millan, F., Salvador-Pascual, A., García-Lucerga, C., Blasco-Lafarga, C., Garcia-Dominguez, E., Carretero, A., Correias, A. G., Viña, J., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.01.004>
- Devi, L., & Ohno, M. (2015). TrkB reduction exacerbates Alzheimer's disease-like signaling aberrations and memory deficits without affecting β -amyloidosis in

5XFAD mice. *Translational Psychiatry*, 5(5), e562-9.
<https://doi.org/10.1038/tp.2015.55>

Dun, Y., Smith, J. R., Liu, S., & Olson, T. P. (2019). High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation. *Clinics in Geriatric Medicine*, 35(4), 469–487.
<https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.07.011>

Engel, F. A., Ackermann, A., Chtourou, H., & Sperlich, B. (2018). High-intensity interval training performed by young athletes: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*, 9(JUL).
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01012>

Figueroa, A., Park, S. Y., Seo, D. Y., Sanchez-Gonzalez, M. A., & Baek, Y. H. (2011). Combined resistance and endurance exercise training improves arterial stiffness, blood pressure, and muscle strength in postmenopausal women. *Menopause*, 18(9), 980–984. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182135442>

Gonzalez, A., Moya-Alvarado, G., Gonzalez-Billaut, C., & Bronfman, F. C. (2016). Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor. *Cytoskeleton*, 73(10), 612–628.
<https://doi.org/10.1002/cm.21312>

Gschwind, Y. J., Kressig, R. W., Lacroix, A., Muehlbauer, T., Pfenninger, B., & Granacher, U. (2013). A best practice fall prevention exercise program to improve balance, strength / power, and psychosocial health in older adults: Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, 13(1), 1.
<https://doi.org/10.1186/1471-2318-13-105>

Hayes, S. M., Hayes, J. P., Cadden, M., & Verfaellie, M. (2013). A review of cardiorespiratory fitness-related neuroplasticity in the aging brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5(JUL), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00031>

Head, D., Bugg, J. M., Goate, A. M., Fagan, A. M., Mintun, M. A., Benzinger, T., Holtzman, D. M., & Morris, J. C. (2012). Exercise engagement as a moderator of the effects of APOE genotype on amyloid deposition. *Archives of Neurology*, 69(5), 636–643. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.845>

Incollingo Rodriguez, A. C., Epel, E. S., White, M. L., Standen, E. C., Seckl, J. R., & Tomiyama, A. J. (2015). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 301–318. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.08.014>

J. Lopez, A. F. (2006). *Fisiologia del Ejercicio Jose Lopez Chic.pdf* (E. M. Panamericana (ed.); 3ª).

Jeong, S. (2017). Molecular and cellular basis of neurodegeneration in alzheimer's disease. *Molecules and Cells*, 40(9), 613–620.
<https://doi.org/10.14348/molcells.2017.0096>

Koenig, L. N., Day, G. S., Salter, A., Keefe, S., Marple, L. M., Long, J., LaMontagne, P., Massoumazada, P., Snider, B. J., Kanthamneni, M., Raji, C. A., Ghoshal,

- N., Gordon, B. A., Miller-Thomas, M., Morris, J. C., Shimony, J. S., & Benzinger, T. L. S. (2020). Select Atrophied Regions in Alzheimer disease (SARA): An improved volumetric model for identifying Alzheimer disease dementia. *NeuroImage: Clinical*, 26(December 2019), 102248. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102248>
- Lawlor, B., Segurado, R., Kennelly, S., Olde Rikkert, M. G. M., Howard, R., Pasquier, F., Björkesson-Hanson, A., Tsolaki, M., Lucca, U., Molloy, D. W., Coen, R., Riepe, M. W., Kálmán, J., Kenny, R. A., Clegg, F., O'Dwyer, S., Walsh, C., Adams, J., Banzi, R., ... Mullan, M. (2018). Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial. *PLoS Medicine*, 15(9), 1–20. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002660>
- Lee, D. Y., Kim, E., & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*, 48(4), 209–216. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2015.48.4.275>
- Lubans, D., Richards, J., Hillman, C., Faulkner, G., Beauchamp, M., Nilsson, M., Kelly, P., Smith, J., Raine, L., & Biddle, S. (2016). Physical activity for cognitive and mental health in youth: A systematic review of mechanisms. *Pediatrics*, 138(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1642>
- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., Bäckman, L., Braun-Dullaeus, R., Ahrens, D., Heinze, H. J., Müller, N. G., Lessmann, V., Sendtner, M., & Düzel, E. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage*, 131, 142–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.084>
- Mantzavinos, V., & Alexiou, A. (2017). Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer Research*, 14(11), 1149–1154. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170203125942>
- Morris, J. K., Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Van Sciver, A., Mahnken, J. D., Honea, R. A., Wilkins, H. M., Brooks, W. M., Billinger, S. A., Swerdlow, R. H., & Burns, J. M. (2017). Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS ONE*, 12(2), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170547>
- Morris, M. C., Hellman, N., Abelson, J. L., & Rao, U. (2016). Cortisol, heart rate, and blood pressure as early markers of PTSD risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 49, 79–91. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.09.001>
- Murínová, J., Hlaváčová, N., Chmelová, M., & Riečanský, I. (2017). The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in social isolation: A systematic review. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00101>
- Murray, M. E., Kouri, N., Lin, W. L., Jack, C. R., Dickson, D. W., & Vemuri, P. (2014). Clinicopathologic assessment and imaging of tauopathies in

neurodegenerative dementias. *Alzheimer's Research and Therapy*, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/alzrt231>

Ouanes, S., & Popp, J. (2019). High cortisol and the risk of dementia and alzheimer's disease: A review of the literature. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00043>

Pedrinolla, A., Venturelli, M., Fonte, C., Tamburin, S., Di Baldassarre, A., Naro, F., Varalta, V., Giuriato, G., Ghinassi, B., Muti, E., Smania, N., & Schena, F. (2020). Exercise training improves vascular function in patients with Alzheimer's disease. *European Journal of Applied Physiology*, 120(10), 2233–2245. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04447-w>

Robinson, M., Lee, B. Y., & Hane, F. T. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 57(2), 317–330. <https://doi.org/10.3233/JAD-161149>

Rosa, E., & Fahnstock, M. (2015). CREB expression mediates amyloid β -induced basal BDNF downregulation. *Neurobiology of Aging*, 36(8), 2406–2413. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.014>

Schneider, L. S., Mangialasche, F., Andreasen, N., Feldman, H., Giacobini, E., Jones, R., Mantua, V., Mecocci, P., & Pani, L. (2015). Disease : an Appraisal From 1984 To 2014. *J Intern Med*, 275(3), 251–283. <https://doi.org/10.1111/joim.12191>.Clinical

Šerý, O., Povová, J., Míšek, I., Pešák, L., & Janout, V. (2013). Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review. *Folia Neuropathologica*, 51(1), 1–9. <https://doi.org/10.5114/fn.2013.34190>

Szuhany, K. L., & Otto, M. W. (2020). Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. *Journal of Psychiatric Research*, 123(December 2019), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.02.003>

Tipton, K. D., & Wolfe, R. R. (2004). Protein and amino acids for athletes. *Journal of Sports Sciences*, 22(1), 65–79. <https://doi.org/10.1080/0264041031000140554>

Udeh-Momoh, C. T., Su, B., Evans, S., Zheng, B., Sindi, S., Tzoulaki, I., Perneczky, R., & Middleton, L. T. (2019). Cortisol, Amyloid- β , and Reserve Predicts Alzheimer's Disease Progression for Cognitively Normal Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 70(2), 551–560. <https://doi.org/10.3233/JAD-181030>

van der Kleij, L. A., Petersen, E. T., Siebner, H. R., Hendrikse, J., Frederiksen, K. S., Sobol, N. A., Hasselbalch, S. G., & Garde, E. (2018). The effect of physical exercise on cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 20(January), 650–654. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.003>

Vasconcelos-Filho, F. S. L., da Rocha-e-Silva, R. C., Martins, J. E. R., Godinho, W. D. N., da Costa, V. V., Ribeiro, J. K. C., da Silva, C. A., Ceccatto, V. M., Soares, P. M., & Evangelista, J. S. A. M. (2021). Neuroprotector Effect of Daily 8-Minutes of High-Intensity Interval Training in Rat A β 1-42 Alzheimer Disease

Model. *Current Alzheimer Research*, 17(14), 1320–1333.
<https://doi.org/10.2174/1567205018666210218161856>

- Vasconcelos, B. B., Protzen, G. V., Galliano, L. M., Kirk, C., & Del Vecchio, F. B. (2020). Effects of High-Intensity Interval Training in Combat Sports: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 34(3), 888–900. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003255>
- Vidoni, E. D., Honea, R. A., Billinger, S. A., Swerdlow, R. H., & Burns, J. M. (2012). Cardiorespiratory fitness is associated with atrophy in Alzheimer's and aging over 2 years. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1624–1632. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.016>
- Vidoni, E. D., Johnson, D. K., Morris, J. K., Van Sciver, A., Greer, C. S., Billinger, S. A., Donnelly, J. E., & Burns, J. M. (2015). Dose-response of aerobic exercise on cognition: A community-based, pilot randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 10(7), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131647>
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Szabo, A., Phillips, S. M., Wójcicki, T. R., Mailey, E. L., Olson, E. A., Gothe, N., Vieira-Potter, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Cook, M. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.10.021>
- Wang, Z. H., Xiang, J., Liu, X., Yu, S. P., Manfredsson, F. P., Sandoval, I. M., Wu, S., Wang, J. Z., & Ye, K. (2019). Deficiency in BDNF/TrkB Neurotrophic Activity Stimulates δ -Secretase by Upregulating C/EBP β in Alzheimer's Disease. *Cell Reports*, 28(3), 655–669.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.054>
- Weston, K. S., Wisløff, U., & Coombes, J. S. (2014). High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 48(16), 1227–1234. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092576>
- Wosu, A. C., Valdimarsdóttir, U., Shields, A. E., Williams, D. R., & Williams, M. A. (2013). Correlates of cortisol in human hair: Implications for epidemiologic studies on health effects of chronic stress. *Annals of Epidemiology*, 23(12), 797–811.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.09.006>