



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE FISIOTERAPIA**

**Efecto neuroprotector del ejercicio físico en pacientes con
enfermedades neurodegenerativas**

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Fisioterapia**

Autor:
Yungán Pilamunga María Fernanda

Tutor:
MgSc. María Gabriela Romero Rodríguez

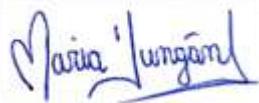
Riobamba, Ecuador. 2025

DECLARATORIA DE AUTORIA

Yo, María Fernanda Yungán Pilamunga, con cédula de ciudadanía 0450039490, autora del trabajo de investigación titulado: Efecto neuroprotector del ejercicio físico en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cessionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 18 de julio del 2025



María Fernanda Yungán Pilamunga
C.I:0450039490



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE FISIOTERAPIA**

CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, **Msc. María Gabriela Romero Rodríguez** docente de la carrera de Fisioterapia de la Universidad Nacional de Chimborazo, en mi calidad de tutor del proyecto de investigación denominado "**Efecto neuroprotector del ejercicio físico en pacientes con enfermedades neurodegenerativas**", elaborado por la señorita **María Fernanda Yungán Pilamunga**, certifico que, una vez realizadas la totalidad de las correcciones el documento se encuentra apto para su presentación y sustentación.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando a los interesados en hacer uso del presente para los trámites correspondientes.

Riobamba, 29 de octubre de 2025.

Atentamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Msc. María Gabriela Romero Rodríguez".

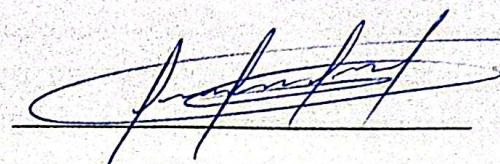
Msc. María Gabriela Romero Rodríguez
DOCENTE TUTOR

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación “Efecto Neuroprotector del ejercicio físico en pacientes con enfermedades neurodegenerativas”, presentado por **María Fernanda Yungán Pilamunga**, con cédula de identidad **0450039490**, bajo la tutoría de Msc. María Gabriela Romero Rodríguez; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba octubre 2025.

Mgs. María Belén Pérez García.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Shirley Mireya Ortiz Pérez.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Johannes Alejandro Hernández Amaguaya.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **María Fernanda Yungán Pilamunga**, con CC **0450039490**, estudiante de la Carrera **FISIOTERAPIA**, Facultad de **Ciencias de la Salud**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**Efecto neuroprotector del ejercicio físico en pacientes con enfermedades neurodegenerativas**", cumple con el 7 %, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **Compilatio**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 29 de Octubre de 2025

Mgs. María Gabriela Romero Rodríguez
TUTOR

DEDICATORIA

A Dios por ser quien ha estado cada momento de mi vida junto a mí, por brindarme la fuerza y la sabiduría para poder llegar donde ahora me encuentro, sin él nada de esto fuese posible pues cuando mis fuerzas se terminaban, allí empezaba su obra.

A mis padres por ser quienes me brindan su amor y apoyo incondicional, gracias por permitirme vivir este gran sueño, a mis hermanos por cada consejo y aliento brindado, cada momento junto a mi familia ha sido crucial para darme las fuerzas necesarias para continuar.

Maria Fernanda Yungán Pilamunga

AGRADECIMIENTO

A Dios por permitirme vivir finalmente este grandioso momento, que en un inicio parecía inalcanzable, gracias Papá.

A mi familia por apoyarme, por reír junto a mí y sobre todo por llorar junto a mí. Gracias Papá Pedrito y gracias Mamá Rosita, por ser quienes aún a la distancia me cubrían con sus tan preciadas oraciones, finalmente nuestro sueño se cumplió, y espero poder brindarles más alegrías. Hermanos, gracias por existir, gracias por llenar mis días de alegrías, junto a cada uno de ustedes nada parece imposible.

A todas las personas que Dios me ha permitido conocer, en especial a mis amigos Karen y Pablo por ser quienes con sus palabras brindaron aliento y momentos de felicidad.

Gracias especiales a todos los docentes de la carrera de fisioterapia comprometidos con la docencia y la justicia.

Maria Fernanda Yungán Pilamunga

INDICE GENERAL

1. CAPITULO I. INTRODUCCION	14
2. CAPITULO II. MARCO TEORICO	16
2.1 Enfermedades neurodegenerativas	16
2.1.1 Principales mecanismos moleculares de la neurodegeneración	16
2.1.2 Biomarcadores moleculares y diagnóstico.....	18
2.2 Enfermedad de Alzheimer	18
2.2.1 Síntomas	19
2.2.2 Etiología	19
2.2.3 Etapas clínicas	19
2.2.4 Características neuropatológicas	19
2.2.5 Tratamiento y manejo de la enfermedad de Alzheimer	20
2.2.6 Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer	20
2.3 Enfermedad de Parkinson	20
2.3.1 Síntomas	20
2.3.2 Etiología	21
2.3.3 Etapas Clínicas	21
2.3.4 Características neuropatológicas	22
2.3.5 Tratamiento y manejo de la enfermedad de Parkinson	22
2.3.6 Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson	22
2.4 Actividad Física	23
2.4.1 Prescripción del ejercicio (Marco FITT-VP)	23
2.5 Neuroprotección.....	24
2.5.1 Neuroprotección inducida por factores neurotróficos.....	24
2.6 Evidencia actual del efecto neuroprotector del ejercicio físico en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.....	25
2.6.1 Ejercicio físico y salud: un enfoque en su papel protector en las enfermedades neurodegenerativas	25
2.6.2 Actividad física y neuroplasticidad en trastornos neurodegenerativos: una revisión exhaustiva de intervenciones de ejercicio, entrenamiento cognitivo y aplicaciones de IA.....	25
3. CAPITULO III. METODOLOGIA	26
3.1 Diseño de investigación	26

3.2	Tipo de investigación	26
3.3	Nivel de investigación	26
3.4	Método de investigación.....	26
3.5	Cronología de la investigación	26
3.6	Población	26
3.7	Muestra	27
3.8	Criterios de inclusión	27
3.9	Criterios de exclusión	27
3.10	Técnicas de recolección de datos.....	27
3.11	Métodos de análisis y procesamiento de los datos.....	27
3.12	Análisis de artículos científicos según la escala PEDro	29
4.	CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION	34
4.1	Resultados	34
4.2	Discusión	49
5.	CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	51
5.1	Conclusiones	51
5.2	Recomendaciones	52
6.	BIBLIOGRAFIA	53
7.	ANEXOS	60

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1 Escala modificada de Hoehn y Yahr	21
Tabla 2 Escala unificada de calificación de la Enfermedad de Parkinson	22
Tabla 3 Valoración de la calidad metodológica de los estudios controlados aleatorizados mediante la Escala de PEDro	29
Tabla 4 Síntesis de los resultados de los artículos seleccionados	34

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección..... 28

RESUMEN

Introducción. El término "enfermedades neurodegenerativas" se refiere a una amplia categoría de patologías caracterizadas por la pérdida progresiva de grupos específicos de neuronas del sistema nervioso central, debido a factores como el plegamiento y agregación anormal de proteínas, el estrés oxidativo y la neuroinflamación, lo que conduce a la disfunción y muerte neuronal. Existe una serie de enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, esta revisión se centró en las dos enfermedades neurodegenerativas más comunes relacionadas con la edad, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Objetivo. Identificar los mecanismos fisiológicos inducidos por el ejercicio en la neuroprotección en pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer

Metodología. Este trabajo de investigación fue de tipo documental, retrospectivo y descriptivo fundamentado en la búsqueda de literatura enfocada en ensayos controlados aleatorizados publicados entre 2015-2025 en bases de datos en línea, según los ítems establecidos por la escala Physiotherapy Evidence Database (PEDro).

Resultados. Los estudios analizados describieron dos principales mecanismos a través de los cuales el ejercicio físico promueve neuroprotección; el aumento de la liberación de factor neurotrófico derivado del cerebro y la modulación de la neuroinflamación.

Conclusión. El material bibliográfico consultado destacó la evidencia limitada pero notable que respalda que el ejercicio físico promueve neuroprotección en las enfermedades neurodegenerativas Parkinson y Alzheimer, a través de mecanismos que inducen cambios positivos en algunos biomarcadores relacionados con los procesos fisiopatológicos de las enfermedades.

Palabras clave: actividad física; antiinflamatorio; biomarcadores; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; ejercicio físico; factor neurotrófico derivado del cerebro; neurotrofinas.

ABSTRACT

Introduction. The term “*neurodegenerative diseases*” refer to a broad category of pathologies characterized by the progressive loss of specific groups of neurons in the central nervous system, due to factors such as abnormal protein folding and aggregation, oxidative stress, and neuroinflammation, ultimately leading to neuronal dysfunction and death. There are several neurodegenerative diseases, but this review focuses on the two most common age-related conditions: Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease.

Objective. To identify the physiological mechanisms induced by exercise that contribute to neuroprotection in patients with Parkinson’s disease and Alzheimer’s disease.

Methodology. This research was documentary, retrospective, and descriptive in nature, based on a literature review of randomized controlled trials published between 2015 and 2025 in online databases, evaluated according to the criteria established by the Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale.

Results. The studies analysed described two main mechanisms through which physical exercise promotes neuroprotection: increased release of brain-derived neurotrophic factor and modulation of neuroinflammation.

Conclusion. The bibliographic material consulted highlighted the limited but notable evidence supporting the idea that physical exercise promotes neuroprotection in Parkinson’s and Alzheimer’s disease through mechanisms that induce positive changes in biomarkers related to the pathophysiological processes of these conditions.

Keywords: physical activity; anti-inflammatory; biomarkers; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; physical exercise; brain-derived neurotrophic factor; neurotrophins.



Revised by
Mario N. Salazar
0604069781

CAPITULO I. INTRODUCCION

Las enfermedades neurodegenerativas, son afecciones permanentes e incurables que se caracterizan por la pérdida progresiva de la estructura y la función neuronal (1). Pese a que hay una serie de enfermedades neurodegenerativas, incluidas la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Huntington, esta revisión se centrará en las dos enfermedades neurodegenerativas más comunes relacionadas con la edad, la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad de Parkinson (EP) (2,3).

La EP es una afección que se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN) del mesencéfalo, causa síntomas motores y no motores como bradicinesia, rigidez, temblor y deterioro cognitivo (4). Por su parte la EA es la forma más común de demencia, en donde se alteran procesos vitales para las neuronas y sus redes, como la comunicación, el metabolismo y la reparación, los déficits cognitivos son característicos y se manifiestan como deterioro de la memoria, la atención y dificultades con las funciones ejecutivas como la resolución de problemas y la toma de decisiones (5). Si bien estas enfermedades aparecen en regiones cerebrales separadas y tienen etiologías distintas, son causadas por varios tipos de mecanismos biológicos comparables, que incluyen agregación de proteínas patológicas, neuroinflamación y estrés oxidativo (6).

Los enfoques terapéuticos tradicionales se han centrado predominantemente en intervenciones farmacológicas como L-dopa, donepezilo, rivastigmina y namzárico, a pesar de que son beneficiosas y ofrecen alivio de los síntomas, a menudo tienen limitaciones y efectos secundarios, que incluyen mareos, desequilibrio hormonal y, en casos graves, puede provocar cáncer (7), en consecuencia, existe un creciente interés en terapias alternativas y complementarias que puedan ayudar a preservar el tejido cerebral y así modificar la evolución de las enfermedades.

Las enfermedades neurodegenerativas representan un problema de salud pública, a nivel mundial son la principal causa de enfermedad y discapacidad en todo el mundo. Según el informe de la carga global de enfermedades el número de personas que viven con EA aumentado sustancialmente en las últimas décadas, aproximadamente 21,8 millones de personas vivían con demencia a nivel mundial en 1990, y 56,9 millones de personas vivían con demencia en 2021. En cuanto a la EP en 1990, se consideró que aproximadamente 3,1 millones de personas tenían EP, mientras que se estimó que aproximadamente 11,8 millones de personas en todo el mundo estaban afectadas por EP en 2021 (8). La creciente prevalencia de estas afecciones está estrechamente relacionada con la transición demográfica global, caracterizada por una población de ancianos en expansión (8). La carga de las enfermedades en los países desarrollados es alta, mientras que en los países en vías de desarrollo tiene un mayor impacto negativo, debido al acceso limitado a atención médica especializada, medicamentos y servicios de rehabilitación adecuados (8).

Debido a estos múltiples factores, para justificar la realización de esta revisión, se tomó en cuenta las prioridades globales establecidas por la OMS en el Plan de acción mundial sobre enfermedades no transmisibles (9) y el Decenio del Envejecimiento Saludable 2021-2030 (10), que buscan reducir la mortalidad prematura asociada a estas condiciones y promover

intervenciones que mejoren la funcionalidad y calidad de vida de las personas mayores, entre las que destaca el ejercicio físico como un factor clave y económicamente viable.

Con base en estudios previos, el ejercicio se ha descrito como una terapia no farmacológica planificada, estructurada y repetitiva (11) que confiere numerosos efectos beneficiosos en múltiples dominios, incluidos los sistemas cardiovascular, inmunológico, digestivo y nervioso central (12). En el contexto de la salud cerebral, se ha demostrado que el ejercicio físico reduce el estrés, la ansiedad, la depresión y contrarresta los efectos del envejecimiento al mejorar la memoria y las capacidades cognitivas (13). Sin embargo, su papel neuroprotector aún es poco conocido. En términos generales, se ha descrito que el EF puede mitigar el impacto de patologías progresivas como el Alzheimer y el Parkinson al ejercer su acción sobre el cerebro, los mecanismos moleculares que subyacen al efecto positivo de la actividad física parecen estar mediados por la estimulación de la síntesis de factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4 (NT-4), cuya expresión se correlaciona positivamente con la supervivencia neuronal, la neurogénesis y la plasticidad sináptica (14), además de la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la neuroinflamación (15).

Por tanto, esta investigación bibliográfica tiene como objetivo identificar los mecanismos fisiológicos inducidos por el ejercicio físico en la neuroprotección en pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. Este conocimiento podría impulsar nuevas estrategias terapéuticas para desarrollar prescripciones de ejercicio basadas en la evidencia. Desde una perspectiva social, este tema tiene implicaciones significativas para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la carga sobre sus cuidadores quienes a menudo enfrentan tensiones emocionales, físicas y financieras (16) y consecuentemente también influye en los sistemas de salud.

CAPITULO II. MARCO TEORICO

2.1 Enfermedades neurodegenerativas

El término "enfermedades neurodegenerativas" se refiere a una amplia categoría de patologías caracterizadas por la pérdida progresiva de grupos específicos de neuronas del sistema nervioso central (SNC), debido a factores como el plegamiento y agregación anormal de proteínas, el estrés oxidativo y la neuroinflamación, lo que conduce a la disfunción y muerte neuronal (17). Estas afecciones suelen desarrollarse lentamente y los efectos y síntomas tienden a aparecer más adelante en la vida. Se manifiestan con deterioro cognitivo, disfunción motora y otros síntomas neurológicos (18).

2.1.1 Principales mecanismos moleculares de la neurodegeneración

Los síntomas asociados con las enfermedades neurodegenerativas dependen en gran medida del tejido del sistema nervioso central afectado, que varía según las enfermedades. Aunque cada enfermedad neurodegenerativa es distinta en términos de etiología, gravedad y velocidad de progresión, se pueden identificar cambios y mecanismos moleculares compartidos que ofrecen posibles vías para la investigación (18).

2.1.1.1 Agregación de proteínas

En el núcleo de muchas enfermedades neurodegenerativas se encuentra una falla fundamental en el plegamiento de proteínas, un delicado proceso celular que normalmente permite que las proteínas adopten formas precisas, lo que les permite realizar sus funciones específicas. Sin embargo, en enfermedades como la EA y la EP, ciertas proteínas se pliegan incorrectamente y se aglutinan, creando agregados que alteran el equilibrio celular e impulsan la progresión de la neurodegeneración (19).

En la enfermedad de Alzheimer, la proteína beta amiloide ($A\beta$) desempeña un papel clave en la formación de placas tóxicas. En circunstancias normales, la APP (proteína precursora amiloide), de la que se deriva la $A\beta$, es degradada por enzimas de forma no perjudicial. Sin embargo, en la EA, se activa una vía alternativa que provoca la degradación de la APP por las beta y gamma secretasas, que liberan fragmentos de $A\beta$, en particular $A\beta42$. Esta forma específica de $A\beta$ es muy propensa a la agregación debido a su estructura, lo que le permite formar rápidamente cúmulos tóxicos (19).

La agregación de $A\beta$ comienza con la formación de pequeños oligómeros, o partículas "semilla", que tienen la capacidad única de insertarse en las membranas celulares. Una vez incrustados, estos oligómeros interrumpen la regulación del calcio creando estructuras similares a poros, permitiendo que los iones de calcio fluyan hacia la célula. Esta interrupción desestabiliza la neurona, afectando procesos como la plasticidad sináptica, que es esencial para la memoria y el aprendizaje. Además, los oligómeros interactúan con los receptores NMDA de la superficie celular, sobreactivándolos y provocando excitotoxicidad, una afluencia excesiva de calcio que daña o mata la célula. Con el tiempo, estos oligómeros se unen en fibrillas más grandes y, finalmente, placas amiloides, que desencadenan una respuesta inmune que llama a la microglia y los astrocitos. Estas células inmunes liberan citocinas inflamatorias, creando un entorno neurotóxico que daña aún más a las neuronas cercanas (19).

TAU, otra proteína fundamental en la patología del Alzheimer, normalmente sustenta los microtúbulos celulares, que actúan como autopistas dentro de la neurona para transportar nutrientes y señales. En la EA, TAU sufre una fosforilación excesiva, un proceso en el que los grupos fosfato se unen a la proteína. Cuando tau se hiperfosforila, pierde su afinidad por los microtúbulos, provocando su desestabilización. Las proteínas TAU desprendidas comienzan entonces a autoasociarse, creando estructuras retorcidas conocidas como filamentos helicoidales pareados (FHP). Estos filamentos se convierten en ovillos neurofibrilares (OVN) dentro de las neuronas. La formación de FHP altera la arquitectura interna celular, lo que provoca fallos en el transporte de nutrientes y la eliminación de desechos. Además de esta alteración estructural, la tau hiperfosforilada exhibe un comportamiento similar al de un prión, propagándose de célula a célula y sembrando plegamiento incorrecto en neuronas vecinas. Se cree que esta propagación impulsa la progresión de la EA en diferentes regiones cerebrales, correlacionándose con el empeoramiento de los síntomas cognitivos (19).

En la EP, la proteína alfa-sinucleína se pliega incorrectamente y forma grumos que se acumulan dentro de las neuronas en forma de cuerpos de Lewy. Normalmente, la alfa-sinucleína ayuda a regular la liberación de dopamina, pero mutaciones en el gen y toxinas ambientales pueden provocar su plegamiento incorrecto. Una vez plegada incorrectamente, la alfa-sinucleína adopta una estructura de lámina beta propensa a la agregación, formando oligómeros altamente tóxicos (19).

Estos oligómeros de alfa-sinucleína se integran en las membranas celulares, alterando su integridad mediante la creación de poros. Estos poros permiten la entrada descontrolada de calcio, lo que altera la homeostasis celular y sobrecarga las mitocondrias, lo que provoca una producción excesiva de ROS (especies reactivas de oxígeno) y la activación de la apoptosis o muerte celular programada. Las neuronas dopaminérgicas son especialmente susceptibles a esta toxicidad, ya que dependen en gran medida de procesos que requieren mucha energía y presentan defensas antioxidantes relativamente bajas. A medida que los oligómeros se convierten en fibrillas y cuerpos de Lewy, interfieren con procesos de reciclaje celular como la autofagia, provocando la acumulación de proteínas y orgánulos dañados dentro de la célula (19).

Estos agregados de proteínas saturan los sistemas de protección de la célula, sobrecargando su capacidad para gestionar el plegamiento de proteínas, la degradación y el equilibrio del calcio. Las neuronas, con su intrincada estructura y altas necesidades energéticas, son especialmente vulnerables a este tipo de estrés. Con el tiempo, la presencia de estos agregados crea un entorno tóxico, desencadenando una cascada de disfunciones que deja a las neuronas luchando por sobrevivir (19).

2.1.1.2 Neuroinflamación

La neuroinflamación, si bien es un mecanismo de defensa natural, desempeña un papel perjudicial en las enfermedades neurodegenerativas. En estas afecciones, la inflamación se convierte en un proceso crónico y autoperpetuante, impulsado principalmente por células inmunitarias del cerebro, como la microglía y los astrocitos. Inicialmente activadas para eliminar neuronas dañadas y proteínas mal plegadas, estas células finalmente mantienen un

estado de activación prolongada. Esta inflamación crónica provoca una liberación continua de moléculas proinflamatorias, citocinas y especies reactivas de oxígeno, creando un entorno tóxico que acelera el daño neuronal en lugar de aliviarlo (20).

En las enfermedades neurodegenerativas, la liberación persistente de citocinas proinflamatorias se convierte en una fuente de estrés celular. Si bien su función es responder a lesiones o infecciones, estas citocinas, al estar elevadas crónicamente, crean un entorno que acelera la neurodegeneración. Entre las citocinas proinflamatorias más influyentes en estas enfermedades se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1beta (IL-1 β) y la interleucina-6 (IL-6) (20).

A diferencia del papel destructivo de las citocinas proinflamatorias, los mediadores antiinflamatorios actúan para resolver la inflamación y promover la reparación celular. Estas citocinas actúan para contrarrestar la inflamación; sin embargo, en las enfermedades neurodegenerativas, sus niveles suelen ser insuficientes para mitigar las respuestas inflamatorias crónicas. Dos citocinas antiinflamatorias clave con potencial neuroprotector son la interleucina (IL-10) y el factor de crecimiento transformante beta TGF- β (20).

2.1.1.2 Disfunción mitocondrial y estrés oxidativo

La disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo son factores clave en las enfermedades neurodegenerativas. Las mitocondrias, esenciales para la producción de energía y la salud celular, se ven afectadas en estas afecciones, lo que provoca déficits energéticos y un exceso de ROS (especies reactivas de oxígeno). Este desequilibrio daña los componentes celulares, acelerando la muerte neuronal (20).

2.1.2 Biomarcadores moleculares y diagnóstico

Los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la sangre se están volviendo indispensables para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, ofreciendo una forma mínimamente invasiva de evaluar los cambios moleculares específicos de cada enfermedad (21).

Un biomarcador se ha definido como “una característica que se mide y evalúa objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica”. En el campo de las enfermedades neurodegenerativas, un biomarcador es útil para respaldar el diagnóstico definitivo, detectar individuos presintomáticos, monitorear la progresión de la enfermedad y optimizar las estrategias de tratamiento (21).

2.2 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un proceso patológico degenerativo y progresivo de la corteza cerebral, en especial del lóbulo frontal. Las primeras localizaciones son el hipocampo, la corteza entorinal y las áreas de asociación de la corteza cerebral, consiste en un deterioro lento y progresivo de la función mental, incluida la memoria, el pensamiento, el juicio y la capacidad de aprender (22).

2.2.1 Síntomas

La pérdida precoz de la memoria, la desintegración de la personalidad, la desorientación completa, el deterioro del habla y la inquietud son los síntomas habituales. En etapas avanzadas, el paciente puede perder la capacidad del habla, tener incontinencia o quedarse encamado, y habitualmente fallece a causa de cualquier otra enfermedad (23).

2.2.2 Etiología

La EA es una enfermedad de causa desconocida. Sin embargo, se cree que su etiología puede ser multifactorial, donde los factores de riesgo juegan un papel importante, incluyen edad, genes, historia familiar, factores ambientales y comportamientos de estilo de vida (24).

2.2.3 Etapas clínicas

Etapa preclínica: Aún no hay síntomas y la persona lleva una vida normal. Durante ese tiempo, en el cerebro se van acumulando de forma anormal las proteínas beta-amiloide y TAU, responsables de los cambios estructurales y de la alteración en el funcionamiento neuronal. Los cambios microscópicos en el cerebro relacionados con el alzhéimer pueden aparecer hasta décadas antes de que se manifiesten los primeros síntomas de la enfermedad.

Etapa prodrómica: Se corresponde con los síntomas iniciales del alzhéimer. Son de carácter leve por lo que frecuentemente se confunden con el proceso normal del envejecimiento. No afectan a la vida y actividad cotidiana de la persona.

Etapa temprana: Las placas β -amiloides ya han provocado suficiente daño en el cerebro como para que la persona empiece a percibir episodios de pérdida de memoria, que incluyen el olvido de palabras familiares, dificultad para encontrar palabras adecuadas en una conversación o la desubicación de objetos cotidianos. También puede notar desorientación espacial. Los familiares y amigos suelen ser las personas que notan que “algo no va bien”. Esta es la fase en la que suele diagnosticarse la enfermedad y suele durar entre 2-5 años.

Etapa media: Los síntomas del alzhéimer que ha ido apareciendo en las fases anteriores, se agravan y empeoran, las alteraciones cognitivas son tan obvias que ya no existen dudas sobre su diagnóstico. La persona comienza a depender de los demás (para actividades como ducharse o vestirse). Las pérdidas de memoria son más acentuadas, no reconoce lugares, ni fechas y puede empezar a mostrar cambios en su conducta (ansiedad, depresión, agresividad, etc.).

Etapa final: En la fase final del alzhéimer, el deterioro cognitivo y físico es profundo. La persona es completamente dependiente para todas las tareas básicas de la vida, no pueden expresarse verbalmente o mantener una conversación, tiene problemas para tragar, no reconoce a sus familiares, ni a sí mismos delante del espejo.

2.2.4 Características neuropatológicas

Las dos características patológicas de la enfermedad de Alzheimer son: depósitos extracelulares de beta-amiloide (en placas neuríticas) y de ovillos neurofibrilares intracelulares (filamentos helicoidales pareados). La deposición de beta-amiloide y los

ovillos neurofibrilares provocan la pérdida de sinapsis y neuronas, lo que produce una atrofia grave de las zonas afectadas del cerebro, que normalmente comienza en el lóbulo temporal mesial (25).

2.2.5 Tratamiento y manejo de la enfermedad de Alzheimer

Hasta la fecha, se dispone de terapias mayoritariamente sintomáticas para la enfermedad de Alzheimer (EA) y, por lo tanto, no actúan sobre la evolución de la enfermedad. Los medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la EA modulan los neurotransmisores, ya sea la acetilcolina o el glutamato (15). Entre las alternativas farmacológicas disponibles, destacan los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACEI). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE), que degrada la acetilcolina (ACh), aumentando su disponibilidad, la cual se ve reducida en la EA. Los fármacos disponibles en este grupo para el tratamiento de la EA incluyen: Donepezil, Rivastigmina, Galantamina y Memantina (26).

En las etapas tempranas e intermedias de la EA, los fisioterapeutas pueden ayudar a las personas a mantener su movilidad. Esto les permite conservar cierto grado de independencia y continuar desempeñando sus funciones en la familia y la comunidad. Más adelante, a medida que la enfermedad de Alzheimer progresiona, los fisioterapeutas ayudan a que el paciente pueda realizar sus actividades cotidianas durante el mayor tiempo posible, reduciendo así la carga para los familiares y cuidadores (26).

2.2.6 ADAS-Cog-Exec (Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer)

La Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS) tiene como objetivo de evaluar la intensidad de los cambios cognitivos y no cognitivos característicos de esta enfermedad. La escala consta de dos partes con una puntuación máxima de 120 puntos. Una es cognitiva (ADAS-Cog), que incluye los ítems 1-11, con una puntuación máxima de 70, mientras que la otra es no cognitiva y evalúa las alteraciones del comportamiento, incluyendo los ítems 12-21, con una puntuación máxima de 50. La ADAS-Cog requiere aproximadamente de 30 a 45 minutos para su administración, según el grado de deterioro cognitivo. Las principales áreas de los dominios cognitivos evaluados son memoria, lenguaje, praxis y comprensión de órdenes. Una puntuación alta indica un rendimiento deficiente (27).

2.3 Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo del sistema extrapiramidal. Se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (SN) del mesencéfalo, con pérdida concomitante de sus axones que se proyectan al cuerpo estriado a lo largo de la vía nigroestriatal. Produce rigidez muscular progresiva, acinesia y temblor involuntario (28).

2.3.1 Síntomas

La EP afecta a cada persona de forma distinta. La velocidad de progresión y los síntomas específicos varían entre individuos, los síntomas de la EP suelen comenzar en un lado del

cuerpo. Sin embargo, la enfermedad eventualmente afecta ambos lados, aunque los síntomas suelen ser menos graves en un lado que en el otro. Los cuatro síntomas principales de la EP son (29):

El temblor suele comenzar en la mano, aunque a veces afecta primero el pie o la mandíbula. El temblor particular asociado con la EP presenta un movimiento rítmico de vaivén. A menudo, el temblor provoca que la persona se frote el pulgar y el índice, lo que puede parecer como si estuviera "rodando pastillas". Es más evidente cuando la mano está en reposo o bajo estrés. Este temblor suele desaparecer durante el sueño y puede mejorar al realizar un movimiento intencionado (29).

La rigidez (rigidez muscular), o resistencia al movimiento, afecta a la mayoría de las personas con EP. Los músculos se mantienen tensos, por lo que la persona siente dolor o rigidez. Si otra persona intenta mover el brazo, este solo se moverá con movimientos cortos y bruscos (lo que se conoce como rigidez de rueda dentada (29).

La bradicinesia es una disminución del movimiento espontáneo y de algunos movimientos automáticos. Puede dificultar tareas sencillas, y actividades que antes la persona podía realizar con rapidez y facilidad, como lavarse o vestirse, pueden tardar mucho más. El rostro de la persona puede ser menos expresivo (lo que se conoce como "cara enmascarada") (29). La inestabilidad postural, como problemas de equilibrio y cambios de postura, pueden aumentar el riesgo de caídas (29).

2.3.2 Etiología

Aunque la etiología de la enfermedad de Parkinson aún no está clara, se plantea la hipótesis de que la mayoría de los casos se deben a una combinación de factores genéticos y ambientales. Las causas genéticas de la enfermedad de Parkinson conocidas actualmente representan aproximadamente el 10% de los casos, los factores de riesgo ambientales comúnmente asociados con el desarrollo de la enfermedad de Parkinson incluyen el uso de pesticidas, la exposición a herbicidas y la proximidad a plantas industriales o canteras (30).

2.3.3 Etapas Clínicas

La escala de Hoehn y Yahr se utiliza para describir la progresión de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (31).

Tabla 1. Escala modificada de Hoehn y Yahr

Etapa 0	Sin signos de enfermedad.
Etapa 1.0	Los síntomas son muy leves; afectación solo unilateral.
Estadio 1.5	Afectación unilateral y axial.
Estadio 2	Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
Estadio 2.5	Enfermedad bilateral leve con recuperación en la prueba de tracción.
Estadio 3	Enfermedad bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural; físicamente independiente.
Etapa 4	Discapacidad grave; todavía puede caminar o permanecer de pie sin ayuda.
Etapa 5	En silla de ruedas o postrado en cama a menos que reciba ayuda.

*Adaptado de: Halli-Tierney AD, Luker J, Carroll DG. Parkinson Disease. Am Fam Physician [Internet]. 2020 [citado el 5 de mayo de 2025];102(11):679–91. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/1201/p679.html>

2.3.4 Características neuropatológicas

La EP se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas y la formación de cuerpos de Lewy gracias a los agregados de proteína mal plegada, en este caso α -sinucleína en las áreas cerebrales afectadas. La dopamina (DA), una hormona cerebral con una fórmula química C 8 H 11 NO 2, es sintetizada por las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (SN) que tienen proyecciones axónicas en el cuerpo estriado. Como neurotransmisor cerebral, la DA se libera desde la membrana presináptica a la hendidura sináptica, donde se une y activa los receptores de DA en la membrana postsináptica. La degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas reduce el contenido de DA en la SN y el cuerpo estriado y desencadena la aparición de síntomas clínicos de la EP, como temblor, inestabilidad postural, bradicinesia y rigidez muscular (32).

2.3.5 Tratamiento y manejo de la enfermedad de Parkinson

Aunque no existe cura para la enfermedad de Parkinson, los medicamentos, el tratamiento quirúrgico y otras terapias a menudo pueden aliviar algunos síntomas. El tratamiento principal para el parkinson es la levodopa. Las células nerviosas utilizan la levodopa para producir dopamina y reponer el suministro menguante del cerebro. Por lo general, las personas toman levodopa junto con otro medicamento llamado carbidopa. La carbidopa previene o reduce algunos de los efectos secundarios de la terapia con levodopa (como náuseas, vómitos, presión arterial baja e inquietud) (33).

La terapia de ejercicios en pacientes con enfermedad de Parkinson, mediante diversas intervenciones de fisioterapia, puede contribuir a mejorar la marcha, el equilibrio y la flexibilidad, la capacidad aeróbica, el inicio del movimiento y la independencia funcional (33).

2.3.6 Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (MDS-UPDRS)

Es una herramienta para medir la gravedad y la progresión de la enfermedad de Parkinson (EP). Esta herramienta se utiliza para pacientes diagnosticados con EP idiopática en cualquier estadio, según la Escala de Estadificación de Hoehn y Yahr (H&Y) (34).

Tabla 2. Escala unificada de calificación de la Enfermedad de Parkinson

Parte I	Experiencias no motoras de la vida diaria
Parte II	Experiencias motoras de la vida diaria
Parte III	Examen motor
Parte IV	Complicaciones motoras

*Adaptado de: MDS-unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS) [Internet]. Movementdisorders.org. [citado el 28 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm>

2.4 Actividad Física

El ejercicio es un subconjunto de la actividad física que se planifica, estructura y se repite y tiene como objetivo final o intermedio la mejora o el mantenimiento de la aptitud física (35).

2.4.1 Prescripción del ejercicio (Marco FITT-VP)

El marco tradicional FITT-VP (Frecuencia, Intensidad, Tiempo, Tipo, Volumen y Progresión) proporciona una estructura útil para el desarrollo de prescripciones. Con base en la evidencia actual, una prescripción general para la salud cognitiva en adultos podría incluir lo siguiente (36):

- Frecuencia: Aproximadamente 3 a 5 días por semana de actividades aeróbicas, con 2 a 3 días adicionales de entrenamiento de resistencia.
- Intensidad: Intensidad moderada (aproximadamente 60–75% de la frecuencia cardíaca máxima) para la mayoría de las sesiones, con algunos intervalos vigorosos (>75% de la frecuencia cardíaca máxima) si se tolera.
- Tiempo: Aproximadamente 30–60 minutos por sesión, que pueden acumularse en sesiones más cortas (10+ minutos) para aquellos con capacidad limitada.
- Tipo: Enfoque multimodal que combina componentes aeróbicos, de resistencia y de habilidades motoras, con énfasis en actividades cognitivamente atractivas.
- Volumen: Aproximadamente 150 minutos de actividad moderada a vigorosa por semana, con actividad ligera adicional a lo largo del día.
- Progresión: aumentos graduales en la duración antes de la intensidad, con variaciones periódicas para mantener el compromiso y el desafío.

Sin embargo, estas pautas generales requieren modificaciones en función de factores individuales, como la edad, el estado físico inicial, las comorbilidades y las preferencias. El monitoreo clínico se vuelve particularmente importante para individuos de alto riesgo, incluyendo aquellos con enfermedad cardiovascular, limitaciones ortopédicas o síntomas neurológicos. La evaluación previa al ejercicio usando herramientas validadas como el Cuestionario de Preparación para la Actividad Física (PAR-Q+) puede identificar individuos que requieren autorización médica antes de aumentar los niveles de actividad. Para aquellos con condiciones neurodegenerativas establecidas, la supervisión por fisiólogos del ejercicio capacitados o fisioterapeutas puede optimizar la seguridad y eficacia (36).

2.4.1.1 Intensidad

La intensidad se define como el nivel de esfuerzo realizado por el participante y puede medirse de diversas maneras. Las medidas comunes de la intensidad aeróbica incluyen las siguientes (37):

- Escala de Borg del Esfuerzo Percibido (RPE)
- Consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx.)

Cada medida tiene directrices sobre qué parámetros denotan ejercicio de intensidad vigorosa, moderada y baja.

2.5 Neuroprotección

La neuroprotección se refiere al uso de agentes terapéuticos para prevenir o revertir el daño a las neuronas y mantener su funcionamiento normal. Su objetivo es preservar la función neuronal y se ha estudiado como un posible tratamiento para trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer y el Parkinson. Por tanto, las estrategias de neuroprotección y los mecanismos relativos funcionan mejor para prevenir o retrasar el proceso de neurodegeneración a través de la interacción con el proceso de cambio fisiopatológico (38).

2.5.1 Neuroprotección inducida por factores neurotróficos

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) emerge como un mediador central en la neuroplasticidad inducida por el ejercicio. El ejercicio agudo y crónico aumenta consistentemente la expresión de BDNF en el hipocampo y otras regiones cerebrales en modelos animales. En humanos, los niveles periféricos de BDNF aumentan después de las sesiones de ejercicio, y la magnitud del aumento se correlaciona con la intensidad del ejercicio (38).

El músculo esquelético es una de las principales fuentes de BDNF en el organismo. Se ha demostrado que el ejercicio de alta intensidad, mediante la contracción de las fibras, aumenta la expresión de ARNm y, por consiguiente, los niveles de BDNF en las células del músculo esquelético (38).

2.5.1.1 El papel del BDNF en la EA

Varios estudios han demostrado que los niveles de BDNF se reducen significativamente en los cerebros de pacientes con EA, particularmente en regiones asociadas con la memoria, como el hipocampo. Se cree que esta disminución exacerba la pérdida neuronal y el deterioro cognitivo, lo que convierte a la señalización de BDNF en un objetivo terapéutico crítico.

Sin embargo, el perfil de déficits cognitivos difiere en gran medida entre estas patologías según las regiones cerebrales afectadas por la degeneración. Por ejemplo, los déficits más profundos de BDNF se reportan en el hipocampo, la corteza parietal, entorrinal y frontal para la EA (39).

2.5.1.2 El papel del BDNF en la EP

Si bien tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen a la etiología de la EP, un área clave de interés han sido los mecanismos de soporte neurotrófico, especialmente la función del BDNF. Diversos estudios han demostrado que los niveles y la señalización del BDNF se alteran significativamente en la EP, lo que sugiere que una función deficiente del BDNF podría exacerbar la degeneración neuronal dopamínérgica (39).

2.6 Evidencia actual del efecto neuroprotector del ejercicio físico en pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

2.6.1 Ejercicio físico y salud: un enfoque en su papel protector en las enfermedades neurodegenerativas

En la revisión bibliográfica realizada por Bonanni (40) en el año 2022 se menciona que; El ejercicio físico es útil para contrarrestar la aparición y la progresión de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson, al reducir la formación de agregados proteicos neurotóxicos, como las placas de proteína β -amiloide y los cuerpos de Lewy. Como resultado, la acción protectora del ejercicio físico implica la reducción de la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial y la muerte celular, y la mejora de las funciones cognitivas y motoras. Se sugiere que las neurotrofinas son uno de los principales mediadores de este efecto beneficioso. Las neurotrofinas son factores de crecimiento con un papel protector en el sistema nervioso central. Entre los más estudiados se encuentran el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), la neurotrofina-3 (NT-3) y la neurotrofina-4 (NT-4). Estas neurotrofinas se liberan tras el ejercicio y promueven un aumento de la neurogénesis, la mielinización, el número y la función de las sinapsis, mejoran la salud vascular cerebral y protegen el sistema neuromuscular.

2.6.2 Actividad física y neuroplasticidad en trastornos neurodegenerativos: una revisión exhaustiva de intervenciones de ejercicio, entrenamiento cognitivo y aplicaciones de IA

En la revisión bibliográfica de investigaciones originales realizada por Ben Ezzdine (15) en el año 2025 se identificó que; La actividad física ejerce efectos neuroprotectores multifacéticos en la enfermedad de Alzheimer a través de varios mecanismos. El ejercicio aeróbico regular aumenta la producción de BDNF, lo que mejora la plasticidad sináptica y la neurogénesis, particularmente en el hipocampo, una región críticamente afectada en la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que el ejercicio aeróbico de intensidad moderada (30-40 min, 3-4 veces por semana) aumenta el volumen del hipocampo en un 1-2% y mejora el rendimiento de la memoria en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer en etapa temprana. El entrenamiento de resistencia dos veces por semana complementa estos beneficios al reducir los marcadores inflamatorios y el estrés oxidativo, características patológicas clave en la progresión del Alzheimer. En cuanto a la enfermedad Parkinson se menciona; El ejercicio aeróbico de alta intensidad (80-85 % de la frecuencia cardíaca máxima) realizado tres veces por semana aumenta el potencial de unión al receptor D2 de dopamina y mejora la señalización dopaminérgica en los ganglios basales. Esta mejora en la función dopaminérgica se traduce en un mejor control motor y flexibilidad cognitiva.

CAPITULO III. METODOLOGIA

3.1 Diseño de investigación

Este trabajo consistió en una investigación documental, ya que se fundamentó en la revisión, análisis e interpretación de información existente (artículos, libros, publicaciones, etc.) proveniente de fuentes científicas confiables (PubMed, Scopus, Cochrane, PEDro). La naturaleza de tema requiere acceder a conocimientos previamente generados a través estudios originales de diferentes tipos, así se identificaron estudios que indagaron en los mecanismos fisiológicos inducidos por el ejercicio en la neuroprotección en pacientes con enfermedad de Parkinson y Alzheimer.

3.2 Tipo de investigación

Esta investigación fue de tipo bibliográfico, donde primero se exploró el estado del arte actual, paso seguido se seleccionó y compiló información, para fundamentar teórica y conceptualmente la temática de estudio; mecanismos fisiológicos inducidos por el ejercicio en la neuroprotección en pacientes con EP y EA.

3.3 Nivel de investigación

Esta investigación fue de nivel descriptivo pues en este enfoque investigativo, no se interviene ni manipula variables. Su fin es “describir” las características fundamentales del tema de investigación tal y como se presentan; en este sentido se pretende describir los mecanismos fisiológicos inducidos por el ejercicio en la neuroprotección en pacientes con la enfermedad de Parkinson y Alzheimer. No se pretende explicar causalidades ni realizar predicciones experimentales, sino sistematizar la información disponible para construir una visión clara del fenómeno.

3.4 Método de investigación

La investigación se fundamentó en el método inductivo, debido a que este enfoque se basa en la recopilación y análisis de información existente para generar conclusiones generales o teorías a partir de datos específicos, es útil para generar conocimiento nuevo. En este sentido se pretende generar conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos inducidos por el ejercicio en la neuroprotección en pacientes con la enfermedad de Parkinson y Alzheimer, a través del análisis comparativo y la síntesis teórica.

3.5 Cronología de la investigación

Esta investigación adoptó una cronología retrospectiva porque se basa en la revisión de datos ya recolectados y publicados previamente, los cuales abarcan diferentes períodos históricos, en este caso es de los últimos 10 años.

3.6 Población

La población de artículos existentes en las diferentes bases de datos es de 120, cada uno de los cuales fue incluido o excluido de la investigación de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

3.7 Muestra

La muestra está constituida por 22 artículos científicos seleccionados, específicamente aquellos que cumplen con los criterios de inclusión definidos para esta investigación.

3.8 Criterios de inclusión

- Artículos científicos originales publicados dentro del periodo 2015– 2025
- Artículos en idioma español e inglés
- Artículos de libre acceso
- Ensayos clínicos aleatorizados con una calificación según la escala Physiotherapy Evidence Database (PEDro) igual o mayor a 6.

3.9 Criterios de exclusión

- Artículos de redacción incompleta
- Artículos duplicados

3.10 Técnicas de recolección de datos

Las bases de datos utilizadas para la recolección de artículos científicos fueron, PubMed, Scopus, PEDro y Cochrane. Las estrategias de búsqueda siguieron las directrices de la declaración PRISMA y se basaron en los siguientes términos descriptivos y palabras claves definidos por los autores e indexados en el Medical Subject Headings (MESH) “Alzheimer's disease”, “Parkinson's disease”, “Physical exercise” “Physical activity”, “Anti-inflammatory”, “Brain-derived neurotrophic factor”, “Neurotrophins”, “Biomarkers” se utilizó el operador booleano “AND” y “OR” para localizar registros que contengan todos los términos deseados y hacer la búsqueda más específica y selectiva. La búsqueda se realizó en español e inglés utilizando las mismas combinaciones. El periodo seleccionado de búsqueda fue para todos los artículos que cumplieran los requisitos de inclusión, publicados entre el 1 de enero de 2015 y el 18 de mayo de 2025.

3.11 Métodos de análisis y procesamiento de los datos

Se siguieron las directrices de posicionamiento de la declaración PRISMA para contribuir al diseño metodológico de este estudio. Estas directrices desarrollan tres etapas (identificación, cribado, incluidos) para ejecutar la investigación y la selección de documentación.

Posteriormente, se empleó la escala de PEDro para evaluar la calidad metodológica de los ensayos clínicos.

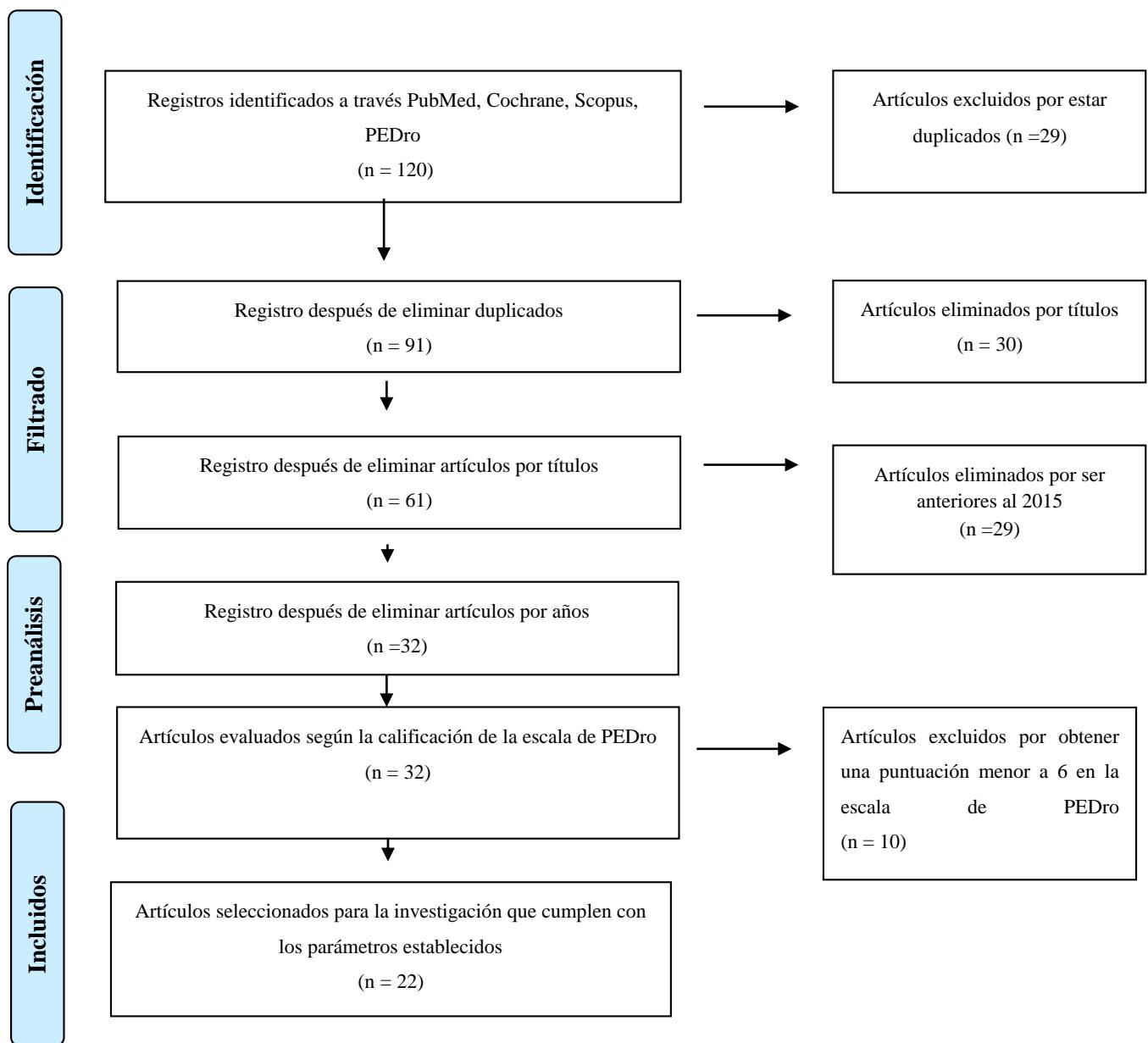


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección

* Tomado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Moher D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Systematic reviews. 2021; 10(1): 1-11.

3.12 Análisis de artículos científicos según la escala PEDro

Tabla 3. Valoración de la calidad metodológica de los estudios controlados aleatorizados mediante la Escala de PEDro

Nº	AUTOR/AÑO	TÍTULO ORIGINAL	TÍTULO EN ESPAÑOL	BASE CIENTÍFICA	CALIFICACIÓN ESCALA PEDRO
1	Cholewa, 2025 (41)	Changes in proBDNF and Mature BDNF Levels After Medium-Intensity Functional Motor Rehabilitation Program in Patients with Parkinson's Disease	Cambios en los niveles de proBDNF y BDNF maduro tras un programa de rehabilitación motora funcional de intensidad media en pacientes con enfermedad de Parkinson	PUBMED	6/10
2	Baker,2025 (42)	Effects of exercise on cognition and alzheimer's biomarkers in a randomized controlled trial of adults with mild cognitive impairment: the exert study	Efectos del ejercicio sobre la cognición y los biomarcadores del Alzheimer en un ensayo controlado aleatorio de adultos con deterioro cognitivo leve: el estudio EXERT	PUBMED	8/10
3	Katsipis,2024 (43)	The effect of physical exercise with cognitive training on inflammation and alzheimer's disease biomarkers of mild cognitive impairment patients	El efecto del ejercicio físico con entrenamiento cognitivo sobre la inflamación y los biomarcadores de la enfermedad de alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve	COCHRANE	6/10
4	Sewell, 2024 (44)	The impact of exercise on blood-based biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively unimpaired older adults	El impacto del ejercicio en los biomarcadores sanguíneos de la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores sin deterioro cognitivo	PUBMED	6/10

5	Ornish, 2024 (45)	Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial	Efectos de cambios intensivos en el estilo de vida sobre la progresión del deterioro cognitivo leve o la demencia temprana debido a la enfermedad de Alzheimer: un ensayo clínico aleatorizado y controlado	PUBMED	7/10
6	Delgado, 2023 (46)	Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease	Las vesículas extracelulares derivadas de neuronas en la sangre revelan los efectos del ejercicio en la enfermedad de Alzheimer	PUBMED	6/10
7	Malczynska-Sims, 2022 (47)	High-intensity interval training modulates inflammatory response in Parkinson's disease	El entrenamiento en intervalos de alta intensidad modula la respuesta inflamatoria en la enfermedad de Parkinson	PUBMED	6/10
8	Johansson, 2022 (48)	Aerobic Exercise Alters Brain Function and Structure in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial	El ejercicio aeróbico altera la función y la estructura cerebral en la enfermedad de Parkinson: un ensayo controlado aleatorio	PUBMED	7/10
9	Azevedo, 2021 (49)	Acute exercise increases BDNF serum levels in patients with Parkinson's disease regardless of depression or fatigue	El ejercicio agudo aumenta los niveles séricos de BDNF en pacientes con enfermedad de Parkinson independientemente de la depresión o la fatiga	PUBMED	6/10
10	Schaeffer, 2021 (50)	Effects of exergaming on hippocampal volume and brain-derived neurotrophic factor levels in parkinson's disease	Efectos del exergaming sobre el volumen del hipocampo y los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro en la enfermedad de parkinson	PUBMED	6/10

11	Soke, 2021 (51)	Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum bdnf, gdnf, igf-1, vegf, tnf- α , and il-1 β levels in people with parkinson's disease: a randomized controlled study	Efectos del entrenamiento orientado a tareas combinado con entrenamiento aeróbico sobre los niveles séricos de bdnf, gdnf, igf-1, vegf, tnf- α e il-1 β en personas con enfermedad de parkinson: un estudio controlado aleatorizado	PUBMED	6/10
12	Vidoni , 2021 (52)	Effect of aerobic exercise on amyloid accumulation in preclinical Alzheimer's: A1-year randomized controlled trial	Efecto del ejercicio aeróbico sobre la acumulación de amiloide en el Alzheimer preclínico: un ensayo controlado aleatorizado de 1 año	PUBMED	8/10
13	Enette, 2020 (53)	Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma bdnf levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate alzheimer's disease: a randomized controlled trial	Efecto de 9 semanas de entrenamiento aeróbico continuo vs. entrenamiento aeróbico por intervalos sobre los niveles plasmáticos de bdnf, la aptitud aeróbica, la capacidad cognitiva y la calidad de vida entre personas mayores con enfermedad de alzheimer leve a moderada: un ensayo controlado aleatorizado	PUBMED	6/10
14	Szymura, 2020 (54)	The immunomodulatory effects of systematic exercise in older adults and people with parkinson's disease	Los efectos inmunomoduladores del ejercicio sistemático en adultos mayores y personas con enfermedad de parkinson	COCHRANE	6/10

15	Broadhouse, 2020 (55)	Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI	La plasticidad hipocampal sustenta las ganancias cognitivas a largo plazo del ejercicio de resistencia en el deterioro cognitivo leve (DCL)	PEDro	7/10
16	Liu, 2020 (56)	Therapeutic Effects of Exercise Training on Elderly Patients With Dementia: A Randomized Controlled Trial	Efectos terapéuticos del entrenamiento físico en pacientes mayores con demencia: un ensayo controlado aleatorizado	PUBMED	6/10
17	Segura, 2020 (57)	Effect of a high-intensity tandem bicycle exercise program on clinical severity, functional magnetic resonance imaging, and plasma biomarkers in parkinson's disease	Efecto de un programa de ejercicio en bicicleta tandem de alta intensidad sobre la gravedad clínica, la resonancia magnética funcional y los biomarcadores plasmáticos en la enfermedad de parkinson	PEDro	6/10
18	Sacheli, 2019 (58)	Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson's disease	El ejercicio aumenta la liberación de dopamina del caudado y la activación del estriato ventral en la enfermedad de Parkinson	PUBMED	6/10
19	Landers, 2019 (59)	A High-Intensity Exercise Boot Camp for Persons With Parkinson Disease: A Phase II, Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Feasibility, Safety, Signal of Efficacy, and Disease Mechanisms	Un campamento de entrenamiento de alta intensidad para personas con enfermedad de Parkinson: un ensayo clínico aleatorizado, pragmático y de fase II sobre viabilidad, seguridad,	PEDro	6/10

			indicios de eficacia y mecanismos de la enfermedad.		
20	Jensen, 2019 (60)	Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma	El ejercicio como potencial modulador de la inflamación en pacientes con enfermedad de alzheimer medida en líquido cefalorraquídeo y plasma	PUBMED	6/10
21	Matura,2017 (61)	Effects of aerobic exercise on brain metabolism and grey matter volume in older adults: results of the randomised controlled SMART trial	Efectos del ejercicio aeróbico sobre el metabolismo cerebral y el volumen de materia gris en adultos mayores: resultados del ensayo controlado aleatorizado SMART	PEDro	6/10
22	Abd, 2016 (62)	Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease	El ejercicio aeróbico mejora la calidad de vida, el bienestar psicológico y la inflamación sistémica en personas con enfermedad de Alzheimer.	COCHRANE	6/10

CAPITULO IV. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 Resultados

Para la presente investigación se incluyen 22 ensayos clínicos aleatorizados que cumplen con los criterios establecidos. En la tabla se detallan los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica sobre los mecanismos fisiológicos inducidos por el ejercicio en la neuroprotección.

Tabla 4. Síntesis de los resultados de los ensayos controlados aleatorizados (ECAS) seleccionados previamente.

Nº	AUTOR ES	PARTICIPANTES	VARIABLES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
1	Cholewa 2025 (41)	Participaron 39 personas con diagnóstico de EP idiopática en estadio 3 según la escala de Hoehn y Yahr, miembros de Asociaciones de Parkinson. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a un grupo de participantes en rehabilitación física funcional (FPR) ($n = 26$; edad: 63,96) y al grupo control (GC) ($n = 13$; edad: 64,08).	Realizaron las evaluaciones y mediciones pre y post intervención: - Escala Unificada de Parkinson. Calificación de la Enfermedad de Parkinson MDS UPDRS. - Cuestionario de la rehabilitación física funcional (FPR) ($n = 26$; edad: 63,96) y al grupo control (GC) ($n = 13$; edad: 64,08). ELISA: BDNF	GE: Los pacientes realizaron 30 min de ejercicio, divididos en 5 intervalos de 4 min cada uno, realizados al 60-70 % de la frecuencia cardíaca máxima (120-140 pulsaciones por minuto). Los ejercicios incluyeron simulación de ciclismo en posición sentada con movimientos alternados de piernas. Los participantes asistieron a sesiones tres veces por semana de 60 minutos en días no consecutivos durante 16 semanas. GC: Los sujetos no participaron en ninguna sesión de rehabilitación.	La investigación reveló que un programa de FRP de intensidad moderada de 16 semanas en personas con EP condujo un ligero aumento del BDNF (FPR, $p = 0,131$; CG, $p = 0,861$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las subescalas de la MDS-UPDRS y del PDQ-39 en el grupo FPR. Un aumento en los niveles de BDNF podría conducir a una mayor neuroplasticidad y facilitar mejoras en la función motora.
2	Baker 2025	Participaron 300 adultos mayores (de 65 a 89 años	Realizaron las siguientes	AX: Ejercicio aeróbico de intensidad moderada-alta (70%-	Doce meses de ejercicio aeróbico frente a ejercicios de estiramiento,

(42)	<p>de edad) con deterioro cognitivo leve amnésico debido a la EA de 13 meses (0,6,12,18 meses): Estados Unidos. Los participantes elegibles fueron asignados aleatoriamente utilizando un programa 1:1 al grupo AX (grupo de entrenamiento aeróbico) o SBR (grupo de estiramiento/balance). evaluaciones y mediciones cada seis meses (0,6,12,18 meses): Función cognitiva global: ADAS-Cog-Exec (Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-Cognición-Ejecutiva). Volumen cerebral: Imágenes por resonancia magnética, especialmente en regiones clave asociadas con el Alzheimer, como la corteza prefrontal. Biomarcadores: Proteína beta-amiloide y la tau en el líquido cefalorraquídeo y sangre.</p>	<p>80% de la reserva de frecuencia cardíaca), se completaba en una cinta de correr (la más común), una máquina elíptica o una bicicleta estática, 3-4 veces por semana. SBR: Ejercicio de estiramiento, equilibrio y rango de movimiento de baja intensidad (frecuencia cardíaca (FC) en o por debajo del 35 % de la FCRR) durante las sesiones de 45 minutos, cuatro veces por semana. Tuvo una duración de 18 meses, se llevó a cabo durante un período de 12 meses, seguido de un período adicional de 6 meses de ejercicio sin supervisión.</p>	<p>equilibrio y rango de movimiento no afectaron de forma diferencial la función cognitiva global, medida mediante la escala ADAS-Cog-Exec. Además, no se observaron diferencias entre los grupos de intervención en los volúmenes cerebrales regionales y totales preespecificados, el flujo sanguíneo ni en los biomarcadores de muestras de EA, en particular, los niveles de Aβ42/Aβ40 en sangre y LCR se mantuvieron estables durante los 12 meses.</p>
------	--	--	--

3	Katsipis 2024 (43)	Participaron 74 adultos mayores con deterioro cognitivo leve debido a la EA (9 hombres y 65 mujeres; edad media 72,5). Los participantes fueron asignados aleatoriamente utilizando el software SPSS. Se incluyeron tres grupos separados: (a) pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL): grupo de educación física (EP), (b) pacientes con DCL: grupo de educación física y ejercicio cognitivo (es decir, el grupo mixto), y (c) pacientes con DCL: grupo control.	Realizaron las siguientes mediciones mediante ANOVA: Biomarcadores inflamatorios: TNF- α , IL-1 β e IL-6. Biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer: β -amiloide (A β) 40 y 42.	<p>(a) El grupo de educación física siguió 32 sesiones de entrenamiento de 45 minutos, de 2 a 3 veces por semana durante 3 meses, su programa de ejercicio físico fue una combinación de ejercicios aeróbicos seguidos de ejercicios de fortalecimiento, flexibilidad y equilibrio, con una intensidad que aumentaba, intensidad moderada a vigorosa en las últimas 3 semanas.</p> <p>(b) Realizó 32 sesiones de entrenamiento físico de 45 minutos, dos o tres veces por semana, el programa de EF fue el mismo que el del primer grupo, el ejercicio cognitivo ejercitó un área amplia de funciones cognitivas, como la atención, el lenguaje y aspectos de la función ejecutiva.</p> <p>(c) No participaban en ningún programa de intervención.</p>	Los pacientes sometidos a PE o intervenciones mixtas tuvieron IL-1 β e IL-6 ($p < 0,05$) significativamente más bajos después de la intervención en comparación con los niveles iniciales y de control. Los pacientes con deterioro cognitivo leve que no siguieron ninguna intervención tuvieron niveles significativamente mayores de IL-6 después del estudio, mientras que IL-1 β y TNF- α del grupo control no se diferenciaron significativamente después del estudio. Además, la intervención mixta condujo a una reducción significativa en los títulos de TNF- α , después de la finalización del estudio, mientras que no se verificó ningún efecto significativo después de la intervención de PE.
4	Sewell 2024 (44)	Participaron 99 adultos (de 60 a 80 años) con deterioro cognitivo pre y post debido a la EA, se utilizó un protocolo de	Realizaron las siguientes mediciones pre y post intervención:	GAI: Completaron un	No se observaron diferencias significativas en A β 42, A β 40, relación A β 42/40, p-Tau18.

		aleatorización en bloques para asignar a los participantes	Biomarcadores plasmáticos, niveles de p-tau181, Aβ40, Aβ42.	aeróbica, intercalado con dos minutos de recuperación activa y un enfriamiento de 9 minutos, dos veces por semana durante seis meses.	
		- Intensidad alta (GAI) (n = 33)		GMI: Pedaleó a intensidad constante durante 50 minutos (50-60 % de capacidad aeróbica; 13.0 en la escala de Borg), dos veces por semana durante seis meses.	
		- Intensidad moderada (GMI) (n = 34)		GC: Recibió una sesión informativa de 2 horas sobre los beneficios del ejercicio para la salud general y el cerebro.	
5	Ornish 2024 (45)	Participaron 51 pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia en etapa temprana debido a la EA. Fueron asignados aleatoriamente a;	Se realizaron las siguientes evaluaciones y mediciones iniciales y a las 20 semanas entre los grupos.	GE: Intervención intensiva multimodal sobre el estilo de vida: -Ejercicio aeróbico al menos 30 min/día y ejercicios de entrenamiento de fuerza leves al menos tres veces por semana (20 semanas).	No se encontraron diferencias estadísticas en otros biomarcadores relevantes para la EA (pTau181). Uno de los biomarcadores clínicamente más relevantes es la relación plasmática Aβ42/40, que aumentó un 6,4% en el grupo de intervención y disminuyó un 8,3% en el grupo de control aleatorizado después de 20 semanas, lo que podría indicar una mayor captación cerebral de amiloide.

			Alzheimer (ADAS-Cog). Biomarcadores sanguíneos: proporción plasmática de Aβ42/40.	GC: Hábitos y cuidados habituales, se les pidió que no realizaran ningún cambio en su estilo de vida durante 20 semanas, tras las cuales se les ofrecería la intervención.	En el ADAS-Cog, mostraron mejoría en la cognición y función en el grupo de intervención y empeoramiento en el grupo de control,
6	Delgado 2023 (46)	Participaron 95 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, los 16 participantes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: uno de intervención ejercicio físico y otro grupo control.	Se realizaron las siguientes mediciones al inicio y después de 16 semanas: Biomarcadores BDNF analizados mediante ELISA y multiplex.	GE: El grupo de ejercicio realizó ejercicio aeróbico de intensidad moderada a alta. GC: El grupo control recibió atención habitual sin intervención específica de ejercicio. Tuvo una duración de 16 semanas	En el grupo de ejercicio, se observaron aumentos significativos en los niveles de BDNF en las NDEVs (vesículas extracelulares derivadas de neuronas). Mostró un aumento de 1,8 veces en el grupo de ejercicio [de 139,7 (IC del 95%: 56,3–223) a 274,7 (IC del 95%: 183,8–365,6) pg/mL; $p = 0,007$], resultando más altos en el grupo de ejercicio en comparación con el grupo control a las 16 semanas [274,7 (IC del 95%: 183,8–365,6) frente a 150,5 (IC del 95%: 65,5–235,5) pg/mL; $p = 0,047$]. En el grupo control, no se registraron cambios significativos en los niveles de estos biomarcadores.

7	Malczynska-Sims 2022 (47)	Participaron 28 personas con enfermedad de Parkinson diagnosticada, en etapa temprana a intermitente de la enfermedad según la escala H&Y (1-2,5). Los participantes fueron asignados a dos grupos: 1) El grupo de intervalos de alta intensidad (HIIT) (n=15) y 2) el grupo de control sin ejercicio (NTR-PD) (n=13).	Se realizaron las siguientes mediciones en T0: antes del HIIT, T1: una semana después del HIIT, T2: tres meses después del HIIT. Biomarcadores inflamatorios: TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10.	HIIT: Los pacientes realizaron sesiones de entrenamiento de ejercicio en un cicloergómetro estacionario. La parte de ejercicio consistió en 10 series de 4 min de entrenamiento de intervalo, incluyendo ciclismo de 2 min a ≥ 60 (rpm), pero preferiblemente a 80-90 (rpm) (fase rápida de un intervalo) y ciclismo de 2 min a ≤ 60 (rpm) (fase lenta de un intervalo). GC: Sin ejercicio Tuvo una duración de 12 semanas 3 veces por semana es decir 36 sesiones.	El uso del programa HIIT, redujo los procesos inflamatorios (disminución del TNF- α , $p = 0,034$), junto con el aumento simultáneo de los procesos antiinflamatorios (IL-10, $p = 0,03$), y la persistencia a largo plazo de los cambios inducidos por el HIIT pueden contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades crónicas en las que la inflamación desempeña un papel importante.
8	Johansson 2022 (48)	Participaron 57 personas con enfermedad de Parkinson, los pre y post participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de intervención. Se asignaron 26 participantes al grupo de ejercicio aeróbico y 31 participantes al grupo de control activo.	Se realizaron las siguientes mediciones pre y post intervención: Neuroimagen: Resonancia Magnética Funcional en Estado Funcional en Estado de Reposo: Se utilizó para medir la conectividad funcional entre regiones cerebrales.	GE: Consistió en pedalear en una bicicleta estática con funciones de "exergaming". Se indicó a los participantes de la intervención de ejercicio aeróbico que pedalearan al 50-80 % de su frecuencia cardíaca de reserva. GCA: Incluyó ejercicios de estiramiento, flexibilidad y relajación. Ambas intervenciones se realizaron en los hogares de los participantes	El grupo de ejercicio aeróbico mostró mayor conectividad funcional del putamen anterior con la corteza motora y premotora, compensando la perdida de la función del putamen posterior (alteración típica en la EP) ($p < 0,05$). El grupo de ejercicio aeróbico mostró menor atrofia cerebral global, comparada con el grupo de entrenamiento ($p < 0,05$).

			Resonancia Magnética Estructural: Se empleó para evaluar cambios en la estructura cerebral.	tres veces por semana durante 30 a 45 minutos a lo largo de seis meses.	El ejercicio aeróbico no solo ralentiza la progresión motora de la EP, sino que también induce neuroplasticidad funcional y estructural.
9	Azevedo 2021 (49)	Participaron 30 pacientes con enfermedad de Parkinson, clasificados en estadio 1-3 según la escala modificada de Hoehn y Yahr, Los participantes fueron asignados a dos grupos.	Se realizaron las siguientes mediciones: Biomarcadores: proBDNF y mBDNF séricos mediante ELISA antes y después del ejercicio	GE: Realizaron ejercicio aeróbico en caminata en cinta (treadmill) durante 30 min. A una intensidad de leve a moderada situada entre el 60% y 65%. GC: Sin ejercicio	Hubo un aumento significativo en los niveles séricos de BDNF después del ejercicio, aumento del 12% en pacientes con depresión, y aumento del 11–13% en pacientes sin o con fatiga. El estudio demostró que una sola sesión de ejercicio de intensidad leve a moderada aumenta los niveles séricos de BDNF en pacientes con EP. El aumento del nivel de BDNF puede neuroplasticidad y facilitar la mejora del rendimiento motor.
10	Schaeffer 2021 (50)	Participaron 35 pacientes de los cuales tenían enfermedad de Parkinson estadio de Hoehn y Yahr ≤2,5 y 18 pacientes controles sanos.	Se realizaron las siguientes mediciones: Neuroimagen (volumetría del hipocampo): Resonancia magnética T1/T2 para medir	Los pacientes con EP y los controles sanos emparejados siguieron un protocolo de entrenamiento estandarizado utilizando un sistema Microsoft Kinect (Microsoft Corporation), con un entrenamiento centrado en bradicinesia, hipocinesia y doble tarea. Los	El estudio mostró un aumento ($p = 0,03$) en el hipocampo izquierdo y, específicamente, en los subcampos hipocampales CA1, CA4/DG y subículo en pacientes con EP tras una intervención de exergaming de 6 semanas, mientras que no se observaron efectos en el grupo

		cambios en subcampos del hipocampo Biomarcadores: Niveles séricos de BDNF en suero sanguíneo antes y después del entrenamiento.	juegos seleccionados (“Virtual smash”, “Light race” y “Kardio boxing” del paquete de juegos “Your shape: Fitness evolve”) combinaron aspectos del entrenamiento aeróbico de intensidad moderada con elementos de coordinación y velocidad. La intensidad de los juegos se adaptó automáticamente al rendimiento individual del participante. durante un período de 6 semanas, incluidas tres sesiones de 45 minutos por semana.	control sano. El efecto fue más pronunciado en el DG izquierdo de los pacientes con EP. Aumento significativo ($p = 0,01$) de los niveles séricos de BDNF tanto en pacientes con EP como en controles.
11	Soke 2021 (51)	Participaron 40 personas diagnosticadas con enfermedad de Parkinson (estadio 1 a 3 en la escala Hoehn y Yahr), fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos. Grupo de intervención: (n=20) Grupo control: (n=20)	Se realizaron las siguientes mediciones antes y después del período de intervención de 8 semanas. Biomarcadores: BDNF, TNF- α y IL-1 β .	GE: Recibió entrenamiento orientado a tareas combinado con entrenamiento aeróbico. Tuvo una duración de 8 semanas (3 sesiones por semana) Actividades físicas de intensidad moderada. Cada sesión consistió en un calentamiento de 5 min, 20 minutos de caminata al 60-80% de la FCM y 5 minutos de enfriamiento en la cinta. En el grupo de intervención existió un aumento significativo en los niveles séricos de BDNF ($p=0,03$), y se evidenció una disminución significativa en los niveles séricos de TNF- α e IL-1 β . Por otra parte, en el grupo control, no se observaron cambios significativos en los niveles de los biomarcadores analizados. Estos hallazgos sugieren que este tipo de intervención puede promover la neuroplasticidad y

			GC: No recibió intervención específica durante el período de estudio.	reducir la inflamación, contribuyendo potencialmente a la mejora de los síntomas motores y no motores en esta población.
12	Vidoni 2021 (52)	Participaron 117 adultos mayores con EA preclínica (niveles elevados de amiloide cerebral). Se aleatorizaron en grupos: - Control (n = 39) - Ejercicio (n = 78)	Se realizó imágenes PET (tomografía de emisión de positrones) de amiloide cerebral y cerebral). Se una resonancia magnética anatómica para el volumen total del cerebro y del hipocampo al inicio y en el seguimiento de la semana 52.	GE: Los participantes hicieron ejercicio de 3 a 5 días a la semana. Caminar en cinta fue la modalidad principal de ejercicio. Comenzando con el 40-55 % de la FCR, las zonas objetivo de frecuencia cardíaca se incrementaron en un 10 % de la FCR cada 3 meses. GC: A los participantes se les proporcionó información de salud pública sobre ejercicios estándar.
13	Enette 2020 (53)	Participaron 52 adultos mayores (edad media: 77.9 años) con EA de leve a moderada. Los participantes fueron divididos aleatoriamente en tres grupos. CAT (n=14) IAT (n=17) Grupo control (n=21)	Se realizaron las siguientes evaluaciones y mediciones al inicio y 9 semanas después: Rendimiento cognitivo: Mini examen del estado mental y calidad de vida (escala de calidad de vida de la	La intervención tuvo una duración de 9 semanas (2 sesiones por semana, total 18 sesiones). CAT: Ciclismo de 30 minutos a 70% HRmax IAT: Ciclismo de 30 minutos a 80% HRmax GC: Sesiones informativas sin ejercicio físico.

			enfermedad de Alzheimer - QoL-AD). Niveles de BDNF plasmático (medido en semanas 0,10 y 14).	e IAT fueron eficaces para mejorar los parámetros de aptitud aeróbica y las capacidades funcionales sin diferencias significativas globales entre ellos.	
14	Szymura 2020 (54)	Participaron 61 adultos mayores (>60 años) con diagnóstico de EP idiopática (estadio de Hoehn y Yahr entre 2 y 3) Los participantes fueron divididos aleatoriamente en cuatro grupos. PDBT (n=16) PDNT(n=13) HBT(n=16) HNT(n=16)	Se realizaron las siguientes mediciones antes y después de la intervención (0 y 12), incluyeron: Biomarcadores sanguíneos (ELISA): IL-6, IL-10, TNF- α , BDNF, β -NGF, TGF- β 1, IGF-1, CD200, fractalkina.	PDBT: Personas con EP que realizaron ejercicios de equilibrio de intensidad moderada durante 50 min. PDNT: Personas con EP sin intervención. HBT: Adultos mayores sanos que realizaron ejercicios de intensidad moderada de equilibrio de 50 min. HNT: Adultos mayores sin intervención. La intervención tuvo una duración de 12 semanas (3veces por semana) total 36 sesiones.	Se encontró que el entrenamiento sistemático del equilibrio de intensidad moderada influyó en los niveles de citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias y factores neurotróficos. La investigación demostró que la interleucina-10 (PDBT, p = 0,026; HBT, p = 0,011), el factor de crecimiento nervioso β (HBT, p = 0,002; PDBT, p = 0,016), el factor de crecimiento transformante β 1 (PDBT, p = 0,018; HBT, p < 0,004) y el factor neurotrófico de origen cerebral (PDBT, p = 0,011; HBT, p < 0,001) estaban elevados. En PDBT se observó una disminución significativa del factor de necrosis tumoral α .
15	Broadho use 2020	Participaron 100 pacientes con demencia diagnosticada	Se realizaron las siguientes mediciones por resonancia	Ejercicio de resistencia: 90 min, dos a tres veces/semana, 18 meses (80% de FCmáx).	El entrenamiento de resistencia progresiva (PRT) durante 6 meses protegió subcampos del

	(55)	clínicamente, >55 años, mujeres. Fueron asignados aleatoriamente a uno de cuatro grupos de entrenamiento.	magnética, al inicio, a los 6 y a los 18 meses.	- Volumen hipocampal y subcampos (CA1, subículo, giro dentado). - Espesor cortical del cíngulo posterior (PC). - Conectividad funcional (fMRI en reposo entre hipocampo y PC).	(1) Entrenamiento combinado de resistencia progresiva de alta intensidad y entrenamiento cognitivo computarizado (PRT+CCT), (2) PRT+Entrenamiento cognitivo computarizado simulado, (3) CCT+Entrenamiento de estiramiento y tonificación simulado y, finalmente, (4) Entrenamiento físico simulado+entrenamiento cognitivo simulado (SHAM+SHAM).	hipocampo que son particularmente vulnerables a la atrofia en la EA: Subículo: Eliminación de la atrofia a largo plazo. CA1: Atenuación significativa de la atrofia. Giro dentado: Reducción de la pérdida de volumen. Estas regiones están asociadas con la progresión de deterioro cognitivo leve (MCI) a EA. El PRT aumentó la conectividad funcional entre el hipocampo y la corteza cingulada posterior (PC), una red funcional clave afectada en la EA. Esta conectividad se mantuvo elevada incluso 12 meses después de finalizar el entrenamiento. No se observaron estos efectos en otros grupos.
16	Liu 2020 (56)	Participaron 80 pacientes > 65 años, sin embargo, fueron incluidos en análisis final 61 participantes.	Se realizaron las siguientes evaluaciones 61 mediciones	La intervención tuvo una duración de 4 semanas. y Grupo 1: Ejercicios de fuerza con máquinas de pesas isotónicas 5 días a la semana.	La intervención tuvo una duración de 4 semanas. y Grupo 1: Ejercicios de fuerza con máquinas de pesas isotónicas 5 días a la semana.	Solo el ejercicio aeróbico mostró aumento significativo de BDNF, pero solo en el grupo de entrenamiento aeróbico ($p=0.23$). Además, hubo una mejora significativa en el índice de Barthel,

		<p>Los participantes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos.</p> <p>Niveles plasmáticos de BDNF, MCP-1 e IGF-1.</p> <p>Índice de Barthel</p> <p>Mini examen del estado mental</p> <p>La evaluación cognitiva de Montreal</p>	<p>Grupo 2: Ejercicios aeróbicos en bicicleta estacionaria, 5 días a la semana.</p>	<p>el mini examen del estado mental, la evaluación cognitiva de Montreal</p>
17	Segura 2020 (57)	<p>Participaron 13 pacientes con EP idiopática, en estadio 1-3 de Hoehn y Yahr, edad 65 o menos. Los participantes se dividieron aleatoriamente en dos grupos: un grupo control (GC) y un grupo de intervención (GI) que incorporó ejercicio de alta intensidad.</p> <p>Se realizaron las siguientes evaluaciones y mediciones antes y después de completar la intervención en ambos grupos.</p> <p>Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)</p> <p>Biomarcadores plasmáticos: BDNF</p>	<p>GE: Tras una fase de acondicionamiento, los pacientes participaron en un programa de ciclismo forzado de alta intensidad en una bicicleta tandem estática, tres veces por semana durante 16 semanas. Cada sesión de entrenamiento consistió en un calentamiento de 10 min, seguido de 20 min de ciclismo al 80 % de la frecuencia cardíaca máxima, y finalizó con un período de enfriamiento de 5 min de ciclismo a 30-40 rpm. Los participantes realizaron 10 min de ejercicios de estiramiento después de cada sesión.</p> <p>GC: Educación sin ejercicio físico.</p>	<p>Los niveles plasmáticos del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) aumentaron más de 10 veces en el GI y disminuyeron en el GC ($p = 0,028$). Los aumentos mayores en el BDNF plasmático se correlacionaron con mayores disminuciones en la UPDRS ($r = -0,58, p = 0,04$).</p>

18	Sacheli, 2019 (58)	Participaron 35 participantes adultos (45–80 años) con EP leve a moderada (Hoehn & Yahr I–III). Fueron asignados aleatoriamente en dos grupos: Grupos: Ejercicio aeróbico (n = 20) Control con estiramientos (n = 15).	Cada participante se sometió a una resonancia magnética funcional para determinar el efecto de la actividad del estriado ventral en anticipación de la recompensa.	GE: La intervención tuvo una duración de 3 meses (36 sesiones), los pacientes realizaron ciclismo estacionario aeróbico: 40–60 minutos por sesión (60–80% del VO ₂ máx), supervisado, con ajustes graduales en intensidad. GC: Realizó estiramientos suaves (baja carga física) para controlar efectos sociales/placebo.	El ejercicio aeróbico altera la capacidad de respuesta del estriado ventral ($p = 0,01$), probablemente relacionada con cambios en la vía dopaminérgica mesolímbica, y aumenta la liberación de dopamina ($p = 0,04$) evocada en el núcleo caudado. Esto sugiere que los beneficios terapéuticos del ejercicio se relacionan en parte con la plasticidad corticoestriatal y una mayor liberación de dopamina.
19	Landers, 2019 (59)	Participaron 27 participantes (19 hombres y 8 mujeres) con EP idiopática diagnosticada por un neurólogo, en estadios 1 a 3 de Hoehn y Yahr, de 45 a 85 años de edad. Fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos de 8 semanas: HIBC o UC.	Se cuantificaron los niveles circulantes de BDNF y concentraciones de citocinas (factor de necrosis tumoral- α [TNF α], interleucina [IL]-6 e IL-10).	HIBC: La intervención tuvo una duración de 3 meses (36 sesiones) de 90 min cada sesión. La sesión se dividió en componentes: Componente aeróbico: 30 min de ejercicio aeróbico de intensidad moderada-alta al 70%-80%. Cinta de correr, caminata sobre el suelo y bicicleta. Componente de fuerza: 30 min de fortalecimiento de los principales grupos musculares. Componente de equilibrio: 15 minutos.	BDNF: Incremento significativo en ambos grupos post-intervención (HIBC $p=0.041$; UC $p=0.021$); El BDNF mejoró significativamente en ambos grupos entre las pruebas previas y posteriores ($p < 0,041$) y se observó una mejora en el efecto antiinflamatorio en ambos grupos.

					Componente de rango de movimiento y estiramiento: 15 min de descanso activo y estiramiento Componente de descanso. UC: programa de ejercicios de baja intensidad, en posición sentada o de pie.
20 (60)	Jensen, 2019	Participaron pacientes domiciliarios con EA leve diagnosticada clínicamente según los criterios NINCDS- ADRDA y un MMSE >19. Fueron aleatorizados a un grupo de control con el tratamiento habitual o a un grupo de ejercicio físico.	108 Se realizaron las siguientes mediciones en plasma y LCR de biomarcadores: IL-6, IL-10, IL-13, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-8, TNF- α , IFN- γ .	GE: La intervención tuvo una duración de 16 semanas de ejercicio físico aeróbico (cinta de correr, bicicleta estática, elíptica) de intensidad moderada a alta de 60 minutos tres veces por semana. GC: Tratamiento habitual.	Aumento de IL-6 plasmática y sTREM2 en el LCR a las 16 semanas de AF. IL6 aumentó significativamente en el grupo de ejercicio en comparación con el grupo de control con un cambio medio desde el inicio de 41,03 (DE 76,7) en comparación con -0,97 (DE 49,4) en el grupo de control ($p = 0,049$). La mayoría de los demás marcadores inflamatorios en plasma y LCR se mantuvieron sin cambios después de AF.
21 (61)	Matura 2017	Participaron 53 adultos mayores de (>65 años) con EA leve. Divididos en grupo de intervención (n=29) y grupo control en espera (n=24)	Se realizaron las siguientes mediciones: Resonancia magnética (EMR): para medir la alteración del metabolismo cerebral.	GE: Participó en un entrenamiento supervisado en cicloergómetro durante 12 semanas, con tres sesiones semanales (cada sesión de 30 min). A una frecuencia equivalente al 64 % del VO ₂ máx.	Un entrenamiento aeróbico de 12 semanas en adultos mayores cognitivamente sanos resultó en concentraciones estables de tCho cerebral, mientras que los niveles de tCho aumentaron en los controles en

					Los metabolitos investigados en este estudio incluyeron, tCho. Muestras de sangre venosa para la cuantificación de la neurotrofina BDNF	GC: Sesiones informativas sin esperar. Dado que la colina es un marcador de neurodegeneración, este hallazgo sugiere un efecto neuroprotector del ejercicio aeróbico. No se mostró un efecto significativo ($p > 0,05$) del ejercicio aeróbico sobre las concentraciones séricas de BDNF.
22	Abd 2016 (62)	Participaron 40 pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer con edades comprendidas entre 65 y 75 años. Se utilizó un procedimiento de bloque aleatorio para asignar a los participantes calificados en dos grupos iguales; el grupo (A) que recibió ejercicio aeróbico y el grupo (B) el grupo de control	obtuvieron muestras de sangre antes y después de los dos meses en ambos grupos, para medir TNF- α y IL-6.	El grupo (A) participó en una prueba de ejercicio aeróbico en cinta de correr. El programa de entrenamiento incluyó 5 minutos de calentamiento, 10-30 minutos de entrenamiento aeróbico (60-70 % de la frecuencia cardíaca máxima) y 10 minutos de enfriamiento. Los participantes asistieron a 3 sesiones semanales durante 2 meses, bajo la supervisión de un fisioterapeuta. El grupo (B) no recibió ningún entrenamiento físico.	Reducción de los niveles plasmáticos de TNF- α e IL-6 ($P < 0,05$). El estudio actual proporciona evidencia de que el ejercicio físico con caminata en cinta es una política de tratamiento efectiva para mejorar la inflamación en el Alzheimer.	

4.2 Discusión

El ejercicio terapéutico puede considerarse como método de apoyo esencial para el tratamiento de la EP y de la EA, con un efecto neuroprotector potencialmente beneficioso. Esta revisión bibliográfica se realizó para identificar los mecanismos fisiológicos inducidos por el ejercicio físico en la neuroprotección en pacientes con enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. La literatura sugiere que existen varios mecanismos beneficiosos del ejercicio físico sobre las características neuropatológicas de las enfermedades neurodegenerativas mencionadas, sin embargo, los estudios controlados aleatorizados revisados en esta investigación resaltan dos principales mecanismos;

En primer lugar, el impacto del ejercicio físico sobre las neurotrofinas, en este sentido los principales hallazgos sugieren que los efectos beneficiosos del ejercicio en los resultados clínicos involucran mediadores moleculares de la neuroplasticidad, en particular la síntesis del BDNF (41,46,49,50,51,54,56,57,59), que es vital para estimular el crecimiento y la diferenciación neuronal, la sinaptogénesis y la plasticidad sináptica (35). Es importante mencionar que no se habla de un aumento sostenido en el tiempo de BDNF, pues en los estudios no se menciona un periodo de seguimiento.

Esto es consistente con un estudio previo (62) que informó que los niveles de BDNF aumentaron al séptimo día en comparación con el valor basal, sin embargo posteriormente, no se observaron cambios en el BDNF durante el tratamiento ni en el seguimiento posterior, se ha informado que los niveles de BDNF permanecen elevados hasta 28 días después del ejercicio (63), la duración del aumento después del ejercicio aún está por determinar, ya que se observa un retorno a los niveles iniciales en el seguimiento de los 6 meses (63), lo que enfatiza la importancia del ejercicio regular para mantener los niveles de BDNF.

El aumento inducido por el ejercicio en el BDNF depende de la intensidad y duración de los ejercicios. Los ejercicios de intensidad moderada y vigorosa parecen ser los más efectivos para inducir cambios en la concentración de BDNF, ello se evidencia en la mayor parte de estudios donde se realizaron ejercicios al 64-76% y 77-93% de la frecuencia cardiaca máxima. Según la referencia (35), el ejercicio de alta intensidad, mediante la contracción de las fibras, aumenta la expresión de ARNm y, por consiguiente, los niveles de BDNF en las células del músculo esquelético, además, se menciona que la síntesis de BDNF se modifica en condiciones de estrés fisiológico. Por ejemplo, un aumento en la temperatura corporal en respuesta al ejercicio físico se ha relacionado con un aumento en los niveles de BDNF.

El BDNF no solo se libera en el cerebro sino también en los pulmones, los intestinos y los músculos esqueléticos y cardíacos, de esta forma a partir del ejercicio, el BDNF derivado del músculo cruza la barrera hematoencefálica a continuación, es absorbido por los tejidos nerviosos centrales y/o periféricos, en los que puede estimular procesos neuroprotectores (64). El aumento de la regulación del BDNF mediante el ejercicio no únicamente se ha observado en estudios con humanos sino también en estudios con animales (65), lo que también respalda su desarrollo como una intervención no farmacológica para la EA y la EP. Por otra parte, los datos disponibles sugieren que otro de los mecanismos por el cual el ejercicio físico induce neuroprotección es la modulación de la neuroinflamación, clave en la progresión de patologías como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson,

se resalta la reducción de procesos inflamatorios (TNF- α , IL-6, y IL-1 β) junto con el aumento simultaneo de factores antiinflamatorios (IL-10, IL-1) en este sentido los siguientes estudios lo corroboran (43,47,51,54,60,62), de esta forma el ejercicio físico modifica el equilibrio de las interleucinas en el cerebro, orientándolo hacia un patrón antiinflamatorio que apoya a la neuroplasticidad y la resiliencia.

Además de las mediciones en sangre y plasma de los biomarcadores mencionados, para correlacionar y fundamentar la información previa, los resultados también plantean estudios donde se realizaron pruebas de neuroimagen en pacientes con EP y EA que participaron en programas de ejercicio físico, así en el estudio realizado por Johansson (48) encontraron que el ejercicio induce plasticidad estructural y funcional en regiones cerebrales clave hipocampo, corteza cingulada, putamen, corteza prefrontal, además el ejercicio también protege contra la atrofia cerebral y mejora la conectividad funcional en redes afectadas por la neurodegeneración, Schaeffer (50) por su parte mostró que una intervención de exergaming en pacientes con Parkinson produjo un aumento en el hipocampo izquierdo y, específicamente, en los subcampos hipocampales y finalmente Broadbous (55) concluyó que el ejercicio protege de la degeneración los subcampos hipocampales vulnerables a la enfermedad de Alzheimer.

Así además del tratamiento farmacológico, el ejercicio terapéutico desempeña un papel importante en el manejo de los síntomas de la EP y la EA. Su acción sobre los factores neurotróficos y modulación de la neuroinflamación, repercuten directamente en los síntomas motores y la calidad de vida de las personas con EP y EA. La evidencia revisada indica que los cambios observados en las concentraciones de BDNF y en diversos biomarcadores inflamatorios se relacionan con una mejoría clínica, evaluada mediante escalas estandarizadas que permiten cuantificar los cambios funcionales y cognitivos. Así los estudios recopilados revelaron una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones de las escalas MDS-UPDRS y del ADAS-Cog-Exec en el grupo de ejercicio. Aunque diversas investigaciones informaron incrementos en los niveles de BDNF e influencia sobre la neuroinflamación, no todos los estudios registraron aumentos estadísticamente relevantes tras programas de ejercicio o actividad física, situación que puede atribuirse a la variabilidad en la intensidad, duración, tipo de ejercicio y estadio clínico de los participantes, lo que termina condicionando la respuesta fisiológica individual al entrenamiento físico.

CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- La investigación realizada permite evidenciar que, aunque la información disponible referente al tema es limitada, los ensayos clínicos aleatorizados revisados respaldan que el ejercicio físico promueve neuroprotección en las enfermedades neurodegenerativas Parkinson y Alzheimer, a través de mecanismos que inducen cambios positivos en algunos biomarcadores relacionados con los procesos fisiopatológicos de las enfermedades, como la reducción de citocinas proinflamatorias, o el aumento de la liberación de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y citocinas antiinflamatorias.
- La liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), apoya la neurogénesis, la sinaptogénesis y la dendritogénesis, mejorando tanto la estructura cerebral como el rendimiento cognitivo. Por su parte la modulación de la neuroinflamación, demuestra que el ejercicio físico mitiga eficazmente las respuestas inflamatorias, cambiando los fenotipos celulares hacia estados antiinflamatorios, mejorando así la neuroprotección y la resiliencia cognitiva.
- Los resultados de las intervenciones de ejercicio dependen significativamente de su intensidad y tipo. Los ejercicios de intensidad moderada, como caminar a paso ligero o andar en bicicleta, son particularmente efectivos en la modulación de la neuroinflamación, mientras que los regímenes más vigorosos resultan beneficios para incrementar los niveles de BDNF. Esto resalta la necesidad de programas de ejercicio personalizados que consideren las capacidades físicas y las etapas de progresión de la enfermedad de las personas con EA y EP respectivamente.

5.2 Recomendaciones

- El abordaje terapéutico de las enfermedades neurodegenerativas debe iniciarse de forma precoz, y la derivación al servicio de fisioterapia neurológica debe ser prioritaria desde el mismo momento del diagnóstico clínico, pues en las primeras etapas de estas enfermedades se presenta una ventana crítica de oportunidad en la que el sistema nervioso aún conserva una notables capacidad de respuesta a los estímulos neuroplásticos inducidos por el ejercicio.
- Realizar una evaluación integral del estadio de la enfermedad neurodegenerativa constituye un paso fundamental para la adecuada dosificación del ejercicio terapéutico y la obtención de sus beneficios neuroprotectores, pues la progresión clínica implica una variabilidad de los signos y síntomas de la enfermedad, lo que a la final exige una personalización rigurosa de la intervención fisioterapéutica ajustados en cuanto a intensidad, frecuencia volumen y complejidad.
- Respecto a la investigación se deja constancia de que la presente investigación corresponde a un estudio bibliográfico.

BIBLIOGRAFIA

1. Gao H-M, Hong J-S. Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends Immunol* [Internet]. 2008;29(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2008.05.002>
2. Enfermedad de Parkinson [Internet]. Who.int. [citado el 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
3. Demencia [Internet]. Who.int. [citado el 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Kouli A, John van Geest Centre for Brain Repair, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, UK, Torsney KM, Kuan W-L, Department of Medicine for the Elderly, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, UK, Clinical Gerontology Unit, Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, UK, et al. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis [Internet]. Codon Publications; 2018. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch1>
5. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer disease [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado el 28 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
6. Xie A, Gao J, Xu L, Meng D. Shared mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:648740. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/648740>
7. Mathur S, Gawas C, Ahmad IZ, Wani M, Tabassum H. Neurodegenerative disorders: Assessing the impact of natural vs drug-induced treatment options. *Aging Med* [Internet]. 2023;6(1):82–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/agm2.12243>
8. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* [Internet]. 2024;23(4):344–81. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00038-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00038-3)
9. Enfermedades no transmisibles [Internet]. Paho.org. [citado el 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>
10. Década del Envejecimiento Saludable [Internet]. Who.int. [citado el 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/initiatives/decade-of-healthy-ageing>
11. Ruegsegger GN, Booth FW. Beneficios del ejercicio para la salud. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018;8(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a029694>
12. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Actividad física, ejercicio y aptitud física: definiciones y distinciones para la investigación en salud. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126–31.
13. Scheffer D da L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol*

- Basis Dis [Internet]. 2020;1866(10):165823. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>
14. Maugeri G, D'Agata V. Special issue “exercise and neurodegenerative disease 2.0”. J Funct Morphol Kinesiol [Internet]. 2024;10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jfmk10010007>
15. Ben Ezzdine L, Dhahbi W, Dergaa I, Ceylan Hİ, Guelmami N, Ben Saad H, et al. Physical activity and neuroplasticity in neurodegenerative disorders: a comprehensive review of exercise interventions, cognitive training, and AI applications. Front Neurosci [Internet]. 2025;19:1502417. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2025.1502417>
16. Wang S, Jiang Y, Yang A, Meng F, Zhang J. The expanding burden of neurodegenerative diseases: An unmet medical and social need. Aging Dis [Internet]. 2024;0. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2024.1071>
17. Huang J. Alzheimer Disease [Internet]. MSD Manual Consumer Version. MSD Manuals; 2025 [citado el 19 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.msdsmanuals.com/home/brain-spinal-cord-and-nerve-disorders/delirium-and-dementia/alzheimer-disease>
18. Toader C, Tataru CP, Munteanu O, Serban M, Covache-Busuioc R-A, Ciurea AV, et al. Decoding neurodegeneration: A review of molecular mechanisms and therapeutic advances in Alzheimer's, Parkinson's, and ALS. Int J Mol Sci [Internet]. 2024;25(23):12613. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms252312613>
19. Wareham, L. K., Liddelow, S. A., Temple, S., Benowitz, L. I., Di Polo, A., Wellington, C., Goldberg, J. L., He, Z., Duan, X., Bu, G., Davis, A. A., Shekhar, K., Torre, A. L., Chan, D. C., Canto-Soler, M. V., Flanagan, J. G., Subramanian, P., Rossi, S., Brunner, T., ... Calkins, D. J. (2022). Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments. Molecular Neurodegeneration, 17(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00524-0>
20. Agnello L, Gambino CM, Ciaccio AM, Masucci A, Vassallo R, Tamburello M, et al. Molecular biomarkers of neurodegenerative disorders: A practical guide to their appropriate use and interpretation in clinical practice. Int J Mol Sci [Internet]. 2024;25(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25084323>
21. What happens to the brain in Alzheimer's disease? [Internet]. National Institute on Aging. [citado el 19 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors/what-happens-brain-alzheimers-disease>
22. What happens to the brain in Alzheimer's disease? [Internet]. National Institute on Aging. [citado el 19 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors/what-happens-brain-alzheimers-disease>
23. García-Morales V, González-Acedo A, Melguizo-Rodríguez L, Pardo-Moreno T, Costela-Ruiz VJ, Montiel-Troya M, et al. Current understanding of the physiopathology, diagnosis and therapeutic approach to Alzheimer's disease.

- Biomedicines [Internet]. 2021;9(12):1910. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9121910>
24. CDC. About Alzheimer's [Internet]. Alzheimer's Disease and Dementia. 2025 [citado el 19 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/alzheimers-dementia/about/alzheimers.html>
25. DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. Mol Neurodegener [Internet]. 2019;14(1):32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
26. Schultz RR, Siviero MO, Bertolucci PH. The cognitive subscale of the "Alzheimer's Disease Assessment Scale" in a Brazilian sample. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2001;34(10):1295–302. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2001001000009>
27. How is Alzheimer's disease treated? [Internet]. National Institute on Aging. [citado el 4 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-treatment/how-alzheimers-disease-treated>
28. Kaagman DGM, van Wegen EEH, Cignetti N, Rothermel E, Vanbellingen T, Hirsch MA. Effects and mechanisms of exercise on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and clinical outcomes in people with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Brain Sci [Internet]. 2024;14(3):194. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci14030194>
29. Parkinson's disease: Causes, symptoms, and treatments [Internet]. National Institute on Aging. [citado el 9 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/parkinsons-disease/parkinsons-disease-causes-symptoms-and-treatments>
30. Physiopedia contributors. Hoehn and Yahr Scale [Internet]. Physio-pedia.com. 2024 [citado el 28 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Hoehn_and_Yahr_Scale&oldid=363834
31. Halli-Tierney AD, Luker J, Carroll DG. Parkinson Disease. Am Fam Physician [Internet]. 2020 [citado el 5 de mayo de 2025];102(11):679–91. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/1201/p679.html>
32. Toader C, Tataru CP, Munteanu O, Serban M, Covache-Busuioc R-A, Ciurea AV, et al. Decoding neurodegeneration: A review of molecular mechanisms and therapeutic advances in Alzheimer's, Parkinson's, and ALS. Int J Mol Sci [Internet]. 2024;25(23):12613. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms252312613>
33. Physiopedia contributors. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [Internet]. Physio-pedia.com. 2024 [citado el 8 de julio de 2025]. Disponible en: [https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Escala_de_calificación_unificada_de_la_enfermedad_de_Parkinson_\(UPDRS\)&oldid=361099](https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Escala_de_calificación_unificada_de_la_enfermedad_de_Parkinson_(UPDRS)&oldid=361099)
34. MDS-unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS) [Internet]. Movementdisorders.org. [citado el 28 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.movementdisorders.org/MDS/MDS-Rating-Scales/MDS-Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale-MDS-UPDRS.htm>

35. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* [Internet]. 1985;100(2):126–31. Disponible en: <https://PMC1424733/>
36. Physiopedia contributors. Physical Activity and Exercise Prescription [Internet]. Physio-pedia.com. 2022 [citado el 8 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Prescripción_de_actividad_física_y_ejercicio&oldid=314489
37. Mansoor M, Ibrahim A, Hamide A, Tran T, Candreva E, Baltaji J. Exercise-induced neuroplasticity: Adaptive mechanisms and preventive potential in neurodegenerative disorders. *Physiologia* [Internet]. 2025;5(2):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/physiologia5020013>
38. Moreno-Infantes F, Díaz-Quesada G, Radesca-Fabiano K, Muñoz-Andradas G, Domínguez-Balmaseda D. Impacto del ejercicio de alta intensidad en los niveles de BDNF y sus implicaciones en el deporte de alto rendimiento: una revisión sistemática. *Fisiología* [Internet]. 2024;4(4):414–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/physiologia4040027>
39. Numakawa T, Kajihara R. The role of brain-derived neurotrophic factor as an essential mediator in neuronal functions and the therapeutic potential of its mimetics for neuroprotection in neurologic and psychiatric disorders. *Molecules* [Internet]. 2025;30(4):848. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules30040848>
40. Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, D’Arcangelo G, Tancredi V. Physical exercise and health: A focus on its protective role in neurodegenerative diseases. *J Funct Morphol Kinesiol* [Internet]. 2022;7(2):38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jfmk7020038>
41. Cholewa J, Nowacka-Chmielewska M, Gorzkowska A, Malecki A, Lasek-Bal A, Cholewa J. Changes in proBDNF and mature BDNF levels after medium-intensity functional motor rehabilitation program in patients with Parkinson’s disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2025;26(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26083616>
42. Baker LD, Pa JA, Katula JA, Aslanyan V, Salmon DP, Jacobs DM, et al. Effects of exercise on cognition and Alzheimer’s biomarkers in a randomized controlled trial of adults with mild cognitive impairment: The EXERT study. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2025;21(4):e14586. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/alz.14586>
43. Katsipis G, Tzekaki EE, Andreadou EG, Mouzakidis C, Baldimtsi EN, Karathanasi EM, et al. The effect of physical exercise with cognitive training on inflammation and Alzheimer’s disease biomarkers of Mild Cognitive Impairment patients. *Neuroscience Applied* [Internet]. 2024;3(104085):104085. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nsa.2024.104085>
44. Sewell KR, Rainey-Smith SR, Pedrini S, Peiffer JJ, Sohrabi HR, Taddei K, et al. The impact of exercise on blood-based biomarkers of Alzheimer’s disease in cognitively

- unimpaired older adults. *GeroScience* [Internet]. 2024;46(6):5911–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-024-01130-2>
45. Ornish D, Madison C, Kivipelto M, Kemp C, McCulloch CE, Galasko D, et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2024;16(1):122. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-024-01482-z>
46. Delgado-Peraza F, Nogueras-Ortiz C, Simonsen AH, Knight DD, Yao PJ, Goetzl EJ, et al. Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2023;15(1):156. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-023-01303-9>
47. Malczynska-Sims P, Chalimoniuk M, Wronski Z, Marusiak J, Sulek A. High-intensity interval training modulates inflammatory response in Parkinson's disease. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2022;34(9):2165–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-022-02153-5>
48. Johansson ME, Cameron IGM, Van der Kolk NM, de Vries NM, Klimars E, Toni I, et al. Aerobic exercise alters brain function and structure in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Ann Neurol* [Internet]. 2022;91(2):203–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.26291>
49. Azevedo LVDS, Pereira JR, Silva Santos RM, Rocha NP, Teixeira AL, Christo PP, et al. Acute exercise increases BDNF serum levels in patients with Parkinson's disease regardless of depression or fatigue. *EJSS (Champaign)* [Internet]. 2022;22(8):1296–303. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17461391.2021.1922505>
50. Schaeffer E, Roeben B, Granert O, Hanert A, Liepelt-Scarfone I, Leks E, et al. Effects of exergaming on hippocampal volume and brain-derived neurotrophic factor levels in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022;29(2):441–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.15165>
51. Soke F, Kocer B, Fidan I, Keskinoglu P, Guclu-Gunduz A. Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF- α , and IL-1 β levels in people with Parkinson's disease: A randomized controlled study. *Exp Gerontol* [Internet]. 2021;150(111384):111384. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2021.111384>
52. Vidoni ED, Morris JK, Watts A, Perry M, Clutton J, Van Sciver A, et al. Effect of aerobic exercise on amyloid accumulation in preclinical Alzheimer's: A 1-year randomized controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(1):e0244893. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244893>
53. Enette L, Vogel T, Merle S, Valard-Guiguet A-G, Ozier-Lafontaine N, Neviere R, et al. Effect of 9 weeks continuous vs. interval aerobic training on plasma BDNF levels, aerobic fitness, cognitive capacity and quality of life among seniors with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Eur Rev Aging Phys Act* [Internet]. 2020;17(1):2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s11556-019-0234-1>

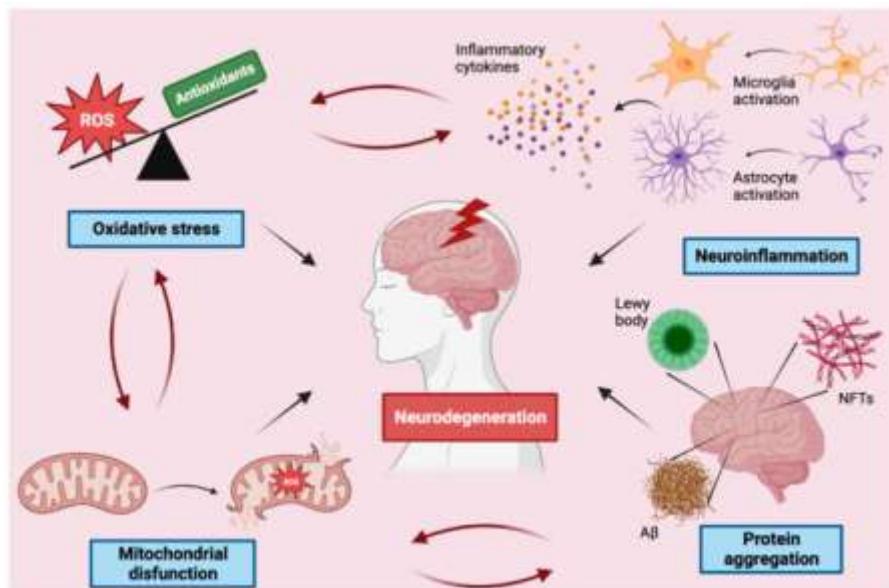
54. Szymura J, Kubica J, Wiecek M, Pera J. The immunomodulatory effects of systematic exercise in older adults and people with Parkinson's disease. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(1):184. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9010184>
55. Broadhouse KM, Singh MF, Suo C, Gates N, Wen W, Brodaty H, et al. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2020;25(102182):102182. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102182>
56. Liu I-T, Lee W-J, Lin S-Y, Chang S-T, Kao C-L, Cheng Y-Y. Therapeutic effects of exercise training on elderly patients with dementia: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2020;101(5):762–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2020.01.012>
57. Segura C, Eraso M, Bonilla J, Mendivil CO, Santiago G, Useche N, et al. Effect of a high-intensity tandem bicycle exercise program on clinical severity, functional magnetic resonance imaging, and plasma biomarkers in Parkinson's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2020;11:656. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00656>
58. Sacheli MA, Neva JL, Lakhani B, Murray DK, Vafai N, Shahinfard E, et al. Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2019;34(12):1891–900. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27865>
59. Landers MR, Navalta JW, Murtishaw AS, Kinney JW, Pirio Richardson S. A high-intensity exercise boot camp for persons with Parkinson disease: A phase II, pragmatic, randomized clinical trial of feasibility, safety, signal of efficacy, and disease mechanisms. *J Neurol Phys Ther* [Internet]. 2019;43(1):12–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/NPT.0000000000000249>
60. Jensen CS, Bahl JM, Østergaard LB, Høgh P, Wermuth L, Heslegrave A, et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Exp Gerontol* [Internet]. 2019;121:91–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2019.04.003>
61. Matura S, Fleckenstein J, Deichmann R, Engeroff T, Füzéki E, Hattingen E, et al. Effects of aerobic exercise on brain metabolism and grey matter volume in older adults: results of the randomised controlled SMART trial. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2017;7(7):e1172. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2017.135>
62. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH. Aerobic exercise improves quality of life, psychological well-being and systemic inflammation in subjects with Alzheimer's disease. *Afr Health Sci* [Internet]. 2016;16(4):1045–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4314/ahs.v16i4.22>
63. Angelucci F, Piermaria J, Gelfo F, Shofany J, Tramontano M, Fiore M, et al. The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2016;94(4):455–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1139/cjpp-2015-0322>
64. Romero Garavito A, Díaz Martínez V, Juárez Cortés E, Negrete Díaz JV, Montilla Rodríguez LM. Impact of physical exercise on the regulation of brain-derived

- neurotrophic factor in people with neurodegenerative diseases. *Front Neurol* [Internet]. 2024;15:1505879. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2024.1505879>
65. Ishaq S, Shah IA, Lee S-D, Wu B-T. Effects of exercise training on nigrostriatal neuroprotection in Parkinson's disease: a systematic review. *Front Neurosci* [Internet]. 2024;18:1464168. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2024.1464168>

ANEXOS

Anexo 1

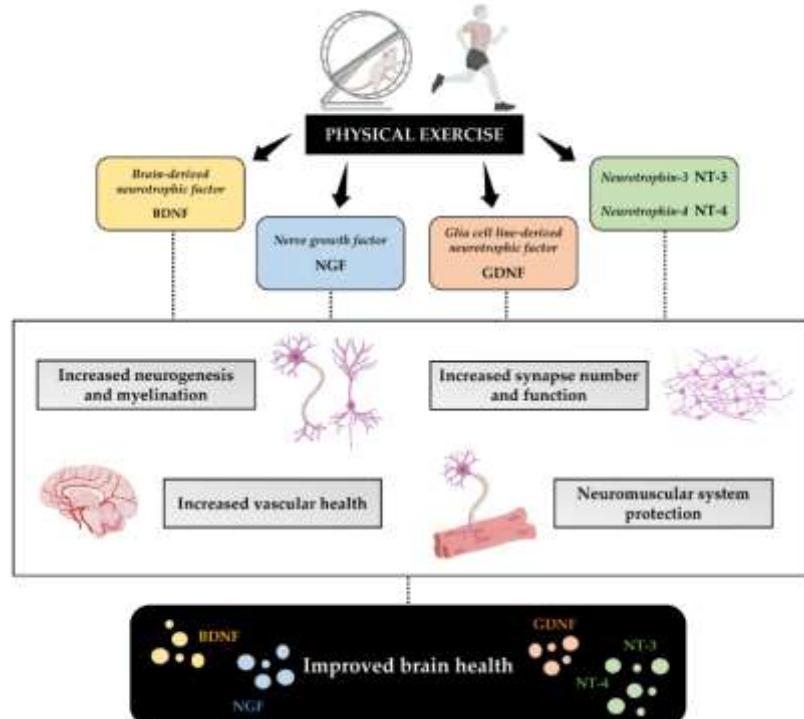
Principales mecanismos moleculares de la neurodegeneración



Tomado de: Toader C, Tataru CP, Munteanu O, Serban M, Covache-Busuioc R-A, Ciurea AV, et al. Decoding neurodegeneration: A review of molecular mechanisms and therapeutic advances in Alzheimer's, Parkinson's, and ALS. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(23):12613. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms252312613>

Anexo 2

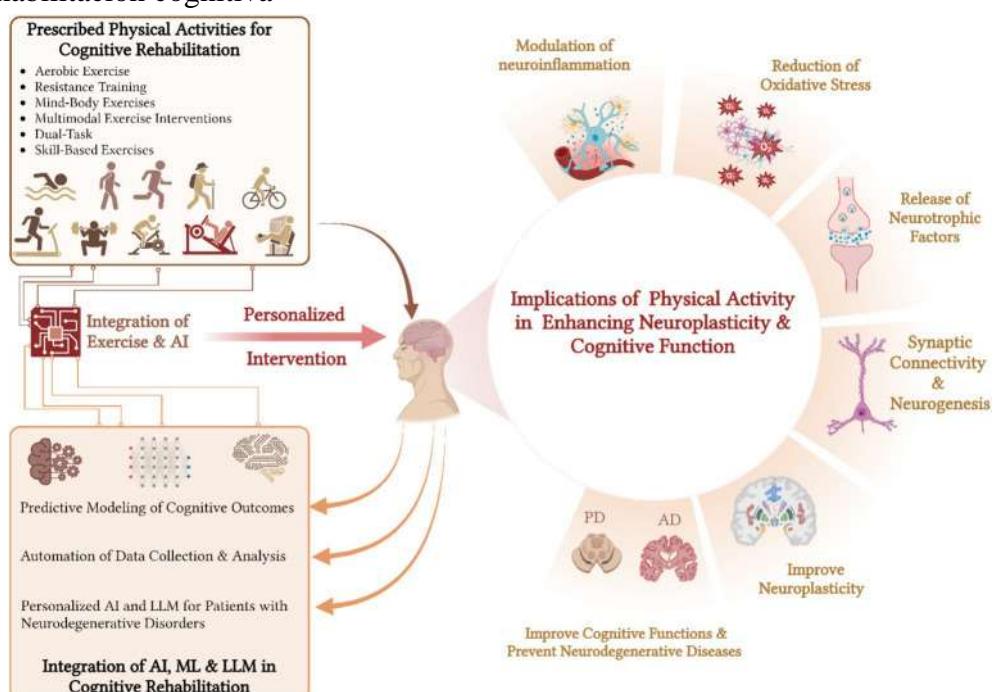
El ejercicio físico promueve la salud cerebral mediante la producción de neurotrofinas



Tomado de: Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, D'Arcangelo G, Tancredi V. Physical exercise and health: A focus on its protective role in neurodegenerative diseases. *J Funct Morphol Kinesiol* [Internet]. 2022;7(2):38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jfmk7020038>

Anexo 3

Impacto de las actividades físicas diversificadas y la integración de IA en la neuroplasticidad y la rehabilitación cognitiva



Tomado de: Ben Ezzdine L, Dhahbi W, Dergaa I, Ceylan Hİ, Guelmami N, Ben Saad H, et al. Physical activity and neuroplasticity in neurodegenerative disorders: a comprehensive review of exercise interventions, cognitive training, and AI applications. *Front Neurosci* [Internet]. 2025;19:1502417. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2025.1502417>

Anexo 4

Tabla que ofrece una comparación de la intensidad entre diferentes métodos de medición.

Medición	Baja intensidad	Intensidad moderada	Intensidad vigorosa
Escala RPE de Borg (0-10)	< 5	5-6	≥ 7
FC máximo	50-63%	64-76%	77-93%
MET	< 3	3-6	> 6
VO2 máx.	20-39%	40-59%	60-84%

Tomado de: Physiopedia contributors. Physical Activity and Exercise Prescription [Internet]. Physio-pedia.com. 2022 [citado el 8 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Prescripción_de_actividad_física_y_ejercicio&oldid=314489

Anexo 5

Escala PEDro en español

Escala PEDro-Español

1. Los criterios de elección fueron especificados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos (en un estudio cruzado, los sujetos fueron distribuidos aleatoriamente a medida que recibían los tratamientos)	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
3. La asignación fue oculta	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
5. Todos los sujetos fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por “intención de tratar”	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:
11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	no <input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> donde:

Tomado de: Physiotherapy Database Evidence. Escala PEDro [Internet]. 2021. Disponible en: <https://pedro.org.au/spanish/resources/pedro-scale/>