

Tesis de Posgrado

Proscia Gonzalo Pablo

Efectos protectores del ejercicio físico en la progresión de la enfermedad de Alzheimer

2025

Universidad Nacional Arturo Jauretche

Carrera: Maestría en Neurociencias



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.

Atribución – No comercial – Sin obra derivada 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Proscia, G. P. (2025). Efectos protectores del ejercicio físico en la progresión de la enfermedad de Alzheimer [Tesis de maestría, Universidad Nacional Arturo Jauretche]. <https://rid.unaj.edu.ar/handle/123456789/3619>

Este documento es resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto, queda sujeto al cumplimiento de la Ley N° 26.899.

**Efectos protectores del ejercicio físico en la progresión de la
enfermedad de Alzheimer**

Por

Proscia Gonzalo Pablo

**Tesis para obtener el grado académico de
Magister en Neurociencias
De la Universidad Nacional Arturo Jauretche**



**Director de la Tesis: Mongiat, Lucas
Co-Directora de la Tesis: Medel, Nancy**

**Lugar de trabajo: Departamento de física médica del Centro Atómico
Bariloche**

Octubre 2023

Agradecimientos

Agradezco a los que soñaron con una Universidad pública, de calidad e igualitaria, y a los que día a día alimentan ese sueño del que me considero hijo.

A quienes toleran estoicamente su situación de brutal marginación, intolerable pobreza y exclusión, permitiéndonos a algunos pocos privilegiados disfrutar de los derechos que ellos se ven imposibilitados de ejercer.

A mi director, Lucas Mongiat, por brindarme las herramientas necesarias para llevar a cabo este trabajo. Sin su aporte y dedicación esta investigación no hubiera sido posible.

Finalmente, a mi co-directora, Nancy Medel, y a Jimena Barbeito, Marisol Fernandez, Natalia Cossa y Natalia Rebolo por sus valiosos consejos al discutir diversos aspectos de esta investigación.

Índice

Agradecimiento.....	II
Índice.....	III
Índice de figuras y tablas.....	V
Resumen.....	VII
Abstract.....	VIII
Abreviaturas y acrónimos.....	IX
Objetivos.....	XI
Diseño de la Investigación Documental.....	XII
Capítulo 1. Demencia por Enfermedad de Alzheimer.....	1
1.1 Epidemiología.....	1
1.2 Demencias.....	2
1.2.1 Clasificación etiológica de las demencias.....	4
1.2.2 Demencias más frecuentes.....	7
1.2.2. A Demencia Vascular.....	7
1.2.2. B Demencia frontotemporal.....	7
1.2.2. C Demencias por cuerpos de Lewy.....	7
1.2.2. D La demencia por enfermedad de Alzheimer.....	8
1.3 Enfermedad de Alzheimer.....	8
1.3.1 Estadios preclínicos de la enfermedad de Alzheimer.....	8
1.3.2 Patología de la enfermedad de Alzheimer.....	9
1.3.3 Criterios diagnósticos de la EA.....	10
1.4 Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer.....	11
1.4.1 Proteinopatía A β	11
1.4.1 A. Niveles A β y deterioro cognitivo.....	12
1.4.2 Proteinopatía tau.....	13
1.4.3 Cascada amiloide.....	14
1.4.4 Otro modelo de evolución degenerativa.....	16
1.4.5 La edad y su influencia en las proteinopatías.....	18
1.4.6 Criterios distintivos para el diagnóstico de la EA frente a otras patologías neurodegenerativas.....	19
Capítulo 2. Biomarcadores.....	23
2.1 Biomarcadores en neuroimágenes: Demencias y senescencia.....	23
2.1.1. Resonancia magnética nuclear.....	24
2.1.1. A Volumetría cerebral.....	28
2.1.1. B DTI - Difusión por RMI.....	30
2.1.2 Resonancia magnética funcional.....	32
2.1.3 PET amiloide.....	35
2.1.4. PET FDG.....	37
2.1.5. PET tau.....	41
2.2 Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo.....	42
2.3 Biomarcadores en sangre.....	44
2.3.1 Niveles de A β	45
2.3.2 Proteína tau.....	46
2.3.3 Proteína NFL.....	46
2.4 Biomarcadores de susceptibilidad genética ApoE.....	47

2.5 Evolución Temporal de los Biomarcadores.....	48
2.5.1 Modelo dinámico de la “cascada amiloide”.....	48
2.5.2 Modelo hipotético de biomarcadores dinámicos.....	51
2.6 Posibles biomarcadores futuros.....	58
2.7 Conclusión de este apartado.....	60
Capítulo 3. Efectos protectores del ejercicio físico en la función cognitiva.....	61
3.1 Efectos del EF sobre el SNC.....	63
3.1.1 Efectos del EF sobre los factores tróficos.....	63
3.1.1.A Factor neurotrófico derivado del cerebro.....	63
3.1.1.B Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I.....	67
3.1.2 El EF y su influencia sobre la proteinopatías de la EA.....	68
3.1.3 El EF y los cambios en RMI.....	68
3.1.4 El EF y los cambios observados por fRMI.....	69
3.2 Efectos del EF a nivel cardiovascular asociados a la neurocognición.....	70
3.2.1 Factor de crecimiento del endotelio vascular A.....	74
3.2.2 Lactato.....	76
3.2.3 3-Hidroxibutirato.....	78
3.3 Efectos inmunológicos e inflamatorios asociados a la neurocognición propiciados por el ejercicio físico.....	80
3.3.1 Asociación entre los procesos inflamatorios y la patogénesis de la EA.....	80
3.3.2 El rol de la Microglía.....	80
3.3.3 Citoquinas.....	81
3.3.3.A Interleuquina -6.....	84
3.3.3.B Interleuquina -8.....	85
3.3.3.C CXCL12.....	85
3.3.3.D Factor de necrosis tumoral.....	85
3.3.3.E Catepsina B.....	86
3.3.3.F Irisina.....	87
3.4 EF y estrés oxidativo.....	90
Capítulo 4. Modalidades del Ejercicio Físico y su influencia en la neuroprotección.....	92
4.1 Efectos neuroprotectores del EF: Agudo vs Crónico.....	97
4.2 Efectos neuroprotectores del EF: Abierto vs Cerrado.....	98
4.3 Efectos neuroprotectores del EF: Aeróbico vs Anaeróbico.....	98
4.4 Efectos neuroprotectores del EF: Alta intensidad vs Baja intensidad.....	102
4.5 Efectos adversos del EF en modalidades extremas sobre el cerebro y la función cognitiva.....	104
4.5.1 Aumento de las especies reactivas de oxígeno.....	105
4.5.2 Aumento en la señalización de corticoesteroides.....	105
5. Conclusión.....	107
6. Discusión.....	116
Bibliografía.....	121

Índice de figuras y tablas

Tabla 1: Guía de la buena práctica clínica en Alzheimer y otras demencias.....	4
Tabla 2: Ejemplos de procesos que cursan con demencia.....	5
Tabla 3: Clasificación etiológica de las demencias. Se indican las causas principales de cada categoría.....	6
Tabla 4: Criterios diagnósticos DSM-IV de demencia tipo Alzheimer.....	10
Figura 1: Etapas de Braak y Braak (1991).	16
Figura 2: Modelo de progresión de biomarcadores propuesto en 2013.....	17
Figura 3: Modelo hipotético del deterioro neuronal en la EA.....	18
Figura 4: Atrofia de predominio temporal medial en un paciente con EA.....	20
Figura 5: Escala de atrofia temporal medial de Scheltens.....	21
Figura 6: Ejemplos de volumetría con programa Freesurfer.....	22
Tabla 5: Escala de Evaluación de atrofia cortical global a partir de imágenes por RMI, de acuerdo a lo propuesto por Pasquier 1997.....	25
Tabla 6: Escala de evaluación visual de atrofia del lóbulo temporal medial.....	25
Tabla 7: Los valores en porcentaje indican la comparación de la escala descrita por Scheltens, que diferencia el grado de atrofia cortical entre pacientes con EA, con demencia vascular, pacientes con DpCL y sujetos sanos.....	26
Figura 7: Escala de atrofia del lóbulo temporal medial descrita por Scheltens.....	26
Tabla 8: Escala de evaluación visual de hiperintensidades de sustancia blanca.....	27
Tabla 9: Escala de evaluación de cambios de sustancia blanca relacionadas a la edad (ARWMC)..	28
Figura 8: Corte coronal de un sujeto sano en el que se muestra la segmentación obtenida mediante el programa Freesurfer.....	29
Tabla 10: Valores de precisión de la RMI para identificar DCL y demencia por EA.....	32
Figura 9: Ejemplos de fMRI en donde se le solicitan al paciente distintas actividades para visualizar las distintas activaciones corticales.	33
Figura 10: Se observan distintas redes neuronales.....	33
Figura 11: corte coronal en cual se evidencia la conectividad funcional de cada hipocampo.....	34
Figura 12: Imágenes de PET con fusión de tomografía computarizada.....	37
Figura 13: Mecanismo mediante el cual el consumo de glucosa se encuentra asociado a la actividad sináptica.....	38
Figura 14: Patrón de hipometabolismo observado en la enfermedad de Alzheimer.....	39
Figura 15: Se observa un PET/CT normal de un adulto sano (A), en comparación con un PET/CT de un paciente con EA (B).....	40
Figura 16: Modelo de progresión de los biomarcadores en la EA propuesto en 2010.....	50
Figura 17: Orden temporal de los biomarcadores propios del LCR.....	52
Figura 18: Evidencia del orden temporal de los biomarcadores A β 42 en LCR, t-tau y RMI.....	53
Figura 19: Modelo revisado de biomarcadores dinámicos de la cascada patológica de la EA.....	55
Figura 20: Modelo propuesto por Clifford y colaboradores (2013) que integra	

inmunohistoquímica y biomarcadores de la EA.....	56
Figura 21: Se observa como los factores cardiovasculares incrementan los riesgos de deterioro cognitivo y demencia.....	71
Tabla 11: Ejercicio físico y adaptaciones.....	74
Figura 22: Cambios metabólicos inducidos por EF, a partir de la producción de cuerpos cetónicos y de lactato, podrían constituir factores protectores frente a la EA.....	75
Figura 23: La comunicación entre la periferia y el cerebro estimulada por EF.....	77
Figura 24: Las citoquinas y su influencia sobre el sistema cardiometabólico.....	82
Figura 25: Efectos del EF sobre las citoquinas y su influencia sobre el sistema nervioso.....	83
Figura 26: Efectos del ejercicio sobre el sistema inmunológico.....	84
Figura 27: La comunicación entre la periferia y el cerebro estimulada por EF.....	87
Figura 28: Se observan los efectos de las distintas modalidades de EF sobre la Irisina y sus efectos derivados.	88
Figura 29: Se observa el rol de la Catepsina B y la Irisina en la neurogénesis.....	90
Tabla 12. Modalidades de Ejercicio Físico según la continuidad temporal.....	92
Tabla 13. Modalidades de Ejercicio Físico según la Previsibilidad del Entorno.....	93
Tabla 14. Modalidades de Ejercicio Físico en Función del Tipo de Energía Utilizada.....	94
Tabla 15: Modalidades de Ejercicio Físico según la intensidad del Ejercicio físico.....	95
Tabla 16: Resumen de estudios consultados según modalidad del ejercicio físico.....	96

Resumen

El presente trabajo es una tesis de investigación documental, que aborda la relación entre las diferentes modalidades de ejercicio físico (EF) y sus posibles efectos protectores frente a la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA). Dado el creciente envejecimiento de la población y el impacto significativo de dicha enfermedad, el desarrollo de estrategias protectoras no farmacológicas es de vital importancia. La evidencia científica disponible hasta la fecha sugiere que el EF podría tener un papel clave en la protección y el retraso de la progresión de la EA, modulando varios biomarcadores neurocognitivos asociados con el riesgo de desarrollar la enfermedad.

El objetivo general de esta tesis consiste en evaluar la evidencia científica acerca de los efectos protectores de diferentes modalidades de EF en relación a la demencia por EA. El enfoque principal es establecer directrices para futuras investigaciones destinadas al desarrollo de protocolos de prevención no farmacológica en personas sanas con riesgo de desarrollar la EA, y discernir con claridad entre los efectos de las distintas modalidades de EF sobre los principales biomarcadores asociados a la neurocognición.

El objetivo del primer capítulo es resumir y describir las características de los distintos tipos de demencia, las diferencias en los tiempos de evolución y en su fisiopatología, con especial énfasis en las características distintivas de la demencia por EA.

En el segundo capítulo, se presentan y resumen los resultados obtenidos en distintos estudios referidos a la medición de biomarcadores asociados a la EA y al deterioro cognitivo. A su vez, se revisan los principales biomarcadores empleados en la clínica para la detección de la EA y la manera en que fluctúan con la progresión de la enfermedad.

En el capítulo 3, se realiza una revisión de investigaciones actuales con respecto a los efectos protectores del EF en relación con la función cognitiva durante el envejecimiento y en condiciones neurodegenerativas, abarcando su influencia a nivel del sistema nervioso central, cardiovascular, inmunológico, inflamatorio y oxidativo.

Finalmente, en el capítulo 4, se presentan y categorizan las diversas modalidades de EF en función de las variables fisiológicas involucradas, su impacto en los principales biomarcadores asociados a la EA y su posible influencia en la neuroprotección. Se discute tanto su potencial como herramienta beneficiosa para la cognición durante el envejecimiento, como para prevenir o mejorar enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Por último, se evalúan las limitaciones de cada modalidad y se discuten las direcciones que deberían tomar futuras investigaciones para progresar en el estado del arte sobre a esta temática.

Entre los principales resultados, se destaca que las modalidades de EF que combinan actividad aeróbica y ejercicios de fuerza parecen tener un efecto más que consistente en la mejora de la cognición y la modulación de biomarcadores como el BDNF y las proteínas β -amiloides. No obstante, se observa que la heterogeneidad en los estudios dificulta la comparación directa entre protocolos. Las conclusiones sugieren que el EF podría ser una herramienta prometedora para retrasar el inicio o la progresión de la EA, pero se requiere mayor investigación con metodologías estandarizadas para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, biomarcadores, patología amiloide, tau, ejercicio físico, actividad física, hipocampo, neurogénesis, angiogénesis, BDNF, demencia, envejecimiento

Abstract

The present work is a documentary research thesis that addresses the relationship between different modalities of physical exercise (PE) and their potential protective effects against dementia due to Alzheimer's disease (AD). Given the growing aging population and the significant impact of this disease, the development of non-pharmacological protective strategies is of vital importance. The available scientific evidence to date suggests that PE could play a key role in protecting against and delaying the progression of AD by modulating various neurocognitive biomarkers associated with the risk of developing the disease.

The general objective of this thesis is to evaluate the scientific evidence regarding the protective effects of different modalities of PE in relation to dementia due to AD. The primary focus is to establish guidelines for future research aimed at developing non-pharmacological prevention protocols in healthy individuals at risk of developing AD and to clearly discern the effects of the different PE modalities on key biomarkers associated with neurocognition.

The objective of the first chapter is to summarize and describe the characteristics of the different types of dementia, the differences in the progression timelines, and their pathophysiology, with special emphasis on the distinctive characteristics of AD-related dementia.

In the second chapter, the results obtained from various studies related to the measurement of biomarkers associated with AD and cognitive decline are presented and summarized. In addition, the main biomarkers used in clinical practice for the detection of AD and their fluctuations with disease progression are reviewed.

In the third chapter, a review of current research regarding the protective effects of PE on cognitive function during aging and in neurodegenerative conditions is conducted, covering its influence at the central nervous system, cardiovascular, immunological, inflammatory, and oxidative levels.

Finally, in the fourth chapter, the different modalities of PE are presented and categorized according to the physiological variables involved, their impact on the main biomarkers associated with AD, and their potential influence on neuroprotection. Both its potential as a beneficial tool for cognition during aging and for preventing or ameliorating neurodegenerative diseases such as Alzheimer's are discussed. Lastly, the limitations of each modality are evaluated, and the directions that future research should take to advance the state of the art on this topic are discussed.

Among the main findings, it is highlighted that PE modalities that combine aerobic activity and strength training seem to have a consistent effect on improving cognition and modulating biomarkers such as BDNF and β -amyloid proteins. However, it is noted that the heterogeneity of studies makes direct comparison between protocols difficult. The conclusions suggest that PE could be a promising tool to delay the onset or progression of AD, but further research with standardized methodologies is needed to confirm these findings.

Keywords: Alzheimer's Disease, biomarkers, amyloid pathology, tau, physical exercise, physical activity, hippocampus, neurogenesis, angiogenesis, BDNF, dementia, aging

Abreviaturas y acrónimos

11C-PIB: 11C-Pittsburgh Compound, por sus siglas en ingles.

3-OHB: 3- Hidroxibutirato

A β : Proteína beta amiloide

A β 40: Forma específica de A β de 40 aminoácidos

A β 42: Forma específica de A β de 42 aminoácidos

ADNI: Alzheimer diseas neuroimagin initiative, por sus siglas en ingles.

AMPA: Acido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

ApoE: Apolipoproteína E

APP: Proteína precursora amiloide

ARN-146a: microARN-146a

ARNm: ARN mensajero

ATP: Adenosín trifosfato

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

β -HB: β -hidroxibutirato

CTSB: Catepsina B

DCL: Deterioro cognitivo leve

DCL-a. Deterioro cognitivo leve de tipo amnésico

DBHB: D-b-hidroxibutirato

DFT: Demencia frontotemporal

DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5.a ed, Editorial Médica Panamericana, (2013)

DTI: Diffsuion tensor imaging

DpCL: Demencia por cuerpos de Lewy

EF: Ejercicio Físico

ERO: Especies reactivas de oxígeno

FNDC5: Firbronectina tipo III que contiene el quinto dominio

fMRI: Resonancia magnética funcional

GLUT1: Proteína transportadora de glucosa tipo 1

GLUT3: Proteína transportadora de glucosa tipo 3

HIIT; High instensity interval training, por sus siglas en ingles

IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-6: Interleucina -6

IL-8: Interleucina-8

IWG. International Working Group

LCR: Líquido cefalorraquídeo

M1: Microglía clásica

M2: Microglía alternativa

MICT: Moderate-intensity continuous exercise training, por sus siglas en ingles

MMSE. Mini mental State Examination, por sus siglas en ingles

NIA-AA: Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (por sus siglas en ingles)

NFL: Cadena ligera de neurofilamento

NIA-AA: Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer

OMS: Organización mundial de la Salud

ONF: Ovillos neurofibrilares

PET: Tomografía por emisión de positrones

PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con fluordesoxiglucosa

PGC-1 α : Proliferador de peroxisomas 1- α

pg/mL: Picogramos por mililitro

P-tau: Proteína tau hiperfosforilada

RMI: Resonancia magnética nuclear.

Sd. Metabólico: Síndrome metabólico

T-tau: Proteína tau total

TMB: Tasa Metabólica Basal

TNF: Factor de necrosis tumoral

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TGF β 1: Factor de crecimiento transformante

UCP1: Proteína de desacoplamiento mitocondrial

Val66Met: Valina en su posición 66 por una metionina

Vegf-A: Factor de crecimiento del endotelio vascular A

VO2max: Consumo máximo de oxígeno

Objetivos

Objetivo general: Evaluar la evidencia científica acerca de los efectos protectores de diferentes modalidades de EF en relación a la demencia por EA.

Objetivos específicos:

- a) Resumir y describir las características de los distintos tipos de demencia, las diferencias en los tiempos de evolución y en su fisiopatología, con especial énfasis en las características distintivas de la demencia por EA.
- b) Presentar y resumir los resultados obtenidos en distintos estudios referidos a la medición de biomarcadores asociados a la EA y al deterioro cognitivo, y la manera en que fluctúan con la progresión de la enfermedad.
- c) Introducir y categorizar las diversas modalidades de EF en función de las variables fisiológicas involucradas y su impacto en los principales biomarcadores asociados a la EA.
- d) Revisar y discutir las investigaciones actuales con respecto a la posible influencia de las distintas modalidades de EF en la neuroprotección durante el envejecimiento y en condiciones neurodegenerativas.
- e) Evaluar las limitaciones de cada modalidad de EF y discutir las direcciones que deberían tomar futuras investigaciones para progresar en el estado del arte sobre a esta temática.

Diseño de la Investigación Documental

Para realizar esta investigación documental se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas en diversas bases de datos científicas. Se consultaron como fuente de datos:

1. Pubmed
2. Science Direct
3. Medline
4. Scopus

La búsqueda en las fuentes mencionadas se realizó utilizando una combinación de palabras claves relacionadas con la EA y el EF. Las palabras claves incluidas fueron:

- | | | |
|---------------------------|----------------------|----------------|
| • Alzheimer's disease | • Dementias | • Plasticity |
| • Physical exercise | • Executive function | • Hippocampus |
| • Beta-amyloid | • Open-skill | • Neurogenesis |
| • Functional connectivity | • Closed-skill | • Angiogenesis |
| • Volumetry | • Neuroimaging | • Aging |
| | • Physical Activity | • BDNF |

Se dio prioridad a estudios de los últimos 5 años, y la búsqueda se limitó a artículos de los últimos 20 años. Sin embargo, se incluyen algunas pocas investigaciones emblemáticas en el área en cuestión y que en su momento brindaron un cambio en los paradigmas conceptuales vigentes.

Se establecieron los siguientes criterios para la selección de estudios:

- **Criterios de inclusión:**

- Artículos en inglés y español
- Estudios primarios y revisiones sistemáticas.
- Investigaciones vinculadas a la relación entre el EF y la EA.
- Artículos publicados entre 2003 y 2023.
- Se incluyeron estudios tanto en modelos murinos como en humanos.

- **Criterios de exclusión:**

- Artículos no accesibles en texto completo.
- Estudios cuyo método de categorizar las modalidades de EF fue ambiguo o no coincidía con la categorización empleada en esta revisión.
- Investigaciones basadas en modelos animales cuyo enfoque y hallazgos no presentan una relevancia o aplicabilidad clara a la investigación en humanos, especialmente si los resultados no se podían extrapolar a contextos clínicos en humanos.

La selección de artículos se realizó en dos fases. Se realizó un cribado inicial de los títulos y resúmenes para determinar su relevancia y ajustar los criterios de inclusión y exclusión. Luego se pasó a una revisión completa. La misma implicó la evaluación detallada de los textos completos de los estudios preseleccionados para confirmar que cumplieran con los criterios establecidos. Por último, se examinaron fragmentos de investigaciones relevantes para una comprensión más profunda de algún mecanismo fisiológicos implicado.

Para cada investigación incluida en esta revisión, se extrajeron los siguientes datos:

- Información bibliográfica (autor, año de publicación, revista).
- Diseño del estudio (experimental, observacional, revisiones).
- Población estudiada (característica demográficas y clínicas en poblaciones humanas y murinas)
- Modalidad de EF empleada en la investigación.
- Resultados principales relacionados con la EA (efectos en la neuroplasticidad, cognición, biomarcadores, etc).
- Se categorizaron las investigaciones en 3 niveles:
 - **Estudios Fundamentales:** Investigaciones que proporcionan conocimientos básicos y fundamentales sobre la relación entre el EF y la EA, o sobre la fisiopatología de la EA, su evolución y los biomarcadores más relevantes.
 - **Estudios Integradores:** Investigaciones que abarcan una visión amplia, como revisiones sistemáticas o metaanálisis, y que sintetizan grandes volúmenes de datos relacionados a los temas centrales.
 - **Estudios Especializados:** Investigaciones que se centran en aspectos específicos o mecanismos particulares del impacto del EF en la EA, muchos de los mismos muy actuales; o hallazgos novedosos en posibles nuevos biomarcadores.

Los estudios seleccionados fueron analizados cualitativamente para identificar patrones y temas recurrentes en la relación entre el EF y la EA.

1. Se analizaron las investigaciones que diferenciaban entre las demencias y los cambios asociados con el envejecimiento normal. Se incluyeron estudios que empleaban imágenes cerebrales, análisis de sangre y evaluaciones cognitivas, como el MMSE (Mini mental State Examination, por sus siglas en ingles). Para comparar el envejecimiento normal con la EA, se seleccionaron únicamente aquellos estudios que incluían análisis volumétricos de las regiones cerebrales específicas: la corteza del lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital bilateral, así como el hipocampo.
2. A continuación, se analizaron aquellos patrones que permitían identificar con precisión la demencia por EA y diferenciarla de otras demencias.
3. Seguido se analizaron los biomarcadores más utilizados en el diagnóstico y seguimiento en la EA.
4. Luego se analizaron aquellas investigaciones que indagaban en los efectos protectores del EF en relación a la función cognitiva durante el envejecimiento y en condiciones neurodegenerativas. Los efectos del EF abarcaron su influencia a nivel del sistema nervioso central, cardiovascular, inmunológico, inflamatorio y oxidativo. Se incluyeron estudios que abarcaban poblaciones de diversas edades, tanto sedentarios como activos, así como sujetos sanos y pacientes con DCL (Deterioro cognitivo leve) o EA.
5. Posteriormente, se clasificaron las modalidades de EF en función de los hallazgos de las diversas investigaciones. Se contrastaron modalidades basadas en diferentes aspectos: la continuidad temporal (agudo y crónico), la previsibilidad del entorno (abierto y cerrado), el tipo de energía utilizada (aeróbico y anaeróbico) y a la intensidad (alta, media y baja).
6. Se comparó el impacto de cada modalidad sobre la neuroplasticidad, las funciones cognitivas y los principales biomarcadores asociados a la EA.

A continuación se reconocieron y discutieron varias limitaciones de las investigaciones revisadas, que incluyeron:

- **Variabilidad en Enfoques y Diseños:** La diversidad en los enfoques de investigación y en los diseños de estudio implicó que la comparación de los resultados no fuese tan directa.
- **Calidad y Homogeneidad de los Datos:** La calidad variable y la heterogeneidad de los datos reportados dificultaron la consistencia y comparabilidad de los hallazgos.
- **Precisión en las Modalidades de EF:** La falta de precisión en la descripción de las modalidades de EF y la nomenclatura diversa utilizada en los distintos estudios contribuyeron en cierta medida a la ambigüedad de los resultados reportados.
- **Complejidad de los estudios longitudinales:** Las dificultades para realizar estudios longitudinales con poblaciones amplias y diversas, así como con modalidades de EF claramente definidas, generaron ciertas limitaciones en la capacidad para obtener datos consistentes.
- **Sesgos de generalización:** Se identificaron sesgos derivados de la generalización de hallazgos parciales a diferentes poblaciones, debido a las limitaciones específicas de cada investigación revisada.

Sin embargo, dichas limitaciones no afectaron la recolección de datos relevantes y significativos, ni obstaculizaron la revelación del estado del arte en la problemática estudiada.

En última instancia, se destacaron los requerimientos para futuras investigaciones en el área, que deben incluir diseños más rigurosos y metodologías sólidas para superar dichas limitaciones.

Capítulo 1. Demencia por Enfermedad de Alzheimer

El objetivo de este capítulo consiste en resumir y describir las características de los distintos tipos de demencia, las diferencias en los tiempos de evolución y en su fisiopatología; como así también clarificar las distintas características de la demencia por enfermedad de Alzheimer (EA).

1.1 Epidemiología

Cerca de 55 millones de personas en el mundo padecen demencia, sumándose 10 millones de casos nuevos cada año. La mayor parte de estos casos implican la EA (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022). A medida que la población se vuelve más longeva y siendo la edad el principal factor de riesgo para la EA (Okonkwo *et al.*, 2014), la prevalencia de dicha enfermedad aumentará de manera muy significativa. Las demencias y las distintas neuropatologías aumentan su prevalencia como resultado del envejecimiento progresivo de la población mundial. Dicho envejecimiento se produce en todas las regiones del planeta, con excepción del África subsahariana, donde se da en mucha menor medida. El aumento de la longevidad poblacional se produce predominantemente en los países en desarrollo; e incluso se considera que en las décadas venideras la región de América del Sur, será la que más envejecerá (Allegri *et al.*, 2011). Por otro lado, diversas investigaciones han sugerido que las condiciones socioeconómicas pueden contribuir a las diferencias encontradas en los biomarcadores de la EA (Karin L. Meeker *et al.*, 2017). En el mismo sentido, se ha encontrado que factores macroeconómicos a nivel estatal (como el costo de vida) modulan la relación entre bajos ingresos familiares y el volumen del hipocampo (Weissman *et al.*, 2023). Los hallazgos en esta dirección indican que en estados con altos costos de vida, los efectos negativos de los bajos ingresos sobre el volumen del hipocampo son más pronunciados. Sin embargo, en estados que implementan políticas más fuertes para combatir la pobreza, la reducción de volumen hipocampal asociado a los bajos ingresos se atenúa de manera significativa. Estos resultados sugieren que el entorno macroeconómico y las políticas estatales pueden modular el desarrollo de diversas estructuras corticales y la salud mental (Weissman *et al.*, 2023). A pesar de su alcance mundial, la demencia plantea amenazas diferentes para los países de América Latina. En comparación con Europa y Estados Unidos, América Latina presenta una prevalencia mayor y con tendencia al incremento, de demencias en individuos mayores de 65 años. Dicha diferencia se asocia tanto a los factores de riesgo relevantes como a los determinantes de la salud. A su vez, las investigaciones sobre biomarcadores se encuentra retrasada y las intervenciones no farmacológicas son limitadas (Parra *et al.*, 2021).

La cantidad de personas que desarrolla la EA luego de los 65 años se duplica cada 5 años. En los países desarrollados se estima que entre el 2001 y el 2040 el aumento en el número de casos será del orden del 100%, mientras que en los países en vías de desarrollo el mismo alcanzaría valores cercanos al 300% (Allegri *et al.*, 2011). En el año 2001, el 60% de los casos de demencia se encontraban en países en vías de desarrollo, y se estima que dicho valor aumentará al 71,2% para el año 2040 (Allegri *et al.*, 2011). Se considera, a nivel global, un aproximado de 9.900.000 nuevos casos de demencia al año, estimando un caso nuevo detectado cada 3 segundos (Prince *et al.*, 2015). Aproximadamente un tercio de todas las personas mayores de 85 años podría tener la EA. La

demencia constituye la séptima causa de muerte por enfermedades y representa una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores a nivel mundial (OMS, 2022). Algunos pronósticos estiman que el total de personas con EA para el año 2030 alcanzará el número de 78 millones, mientras que para 2051, la cifra podría llegar a 139 millones (OMS, 2022).

La naturaleza irreversible de la enfermedad, implicará un enorme impacto en los sistemas de salud y un grave problema social. En los países del G7 se estima que el costo anual medio por persona con demencia se encuentra próximo a los 43.700 dólares, 20.200 en los países del G20 y 6.800 en los países que no pertenecen ni al G7 ni al G20 (Prince *et al.*, 2015). Se estima que el costo mundial total asociado a la demencia será de 2 billones de dólares para el año 2030 (Prince *et al.*, 2015). La inexistencia de un tratamiento curativo hasta el momento, conlleva a ingentes esfuerzos a la hora de conformar estrategias de prevención en la población sana. Si bien aún no existe cura para la EA la posibilidad de detección temprana, implica la posibilidad de iniciar tratamientos con antelación, que, junto a cambios en las formas de vida, podrían ayudar a retrasar la evolución de la sintomatología propia de la enfermedad, posibilitando una mejor calidad de vida y reduciendo el gasto de los sistemas de salud.

1.2 Demencias

La demencia constituye un síndrome clínico consistente en el deterioro cognitivo multidominio, el cual es adquirido, crónico e interfiere de manera significativa con el desarrollo de las actividades diarias (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019). Este grupo de síntomas, constituye en definitiva el estadio final común de un conjunto de noxas que confluyen generando un daño neural tal que impide la compensación funcional y estructural del organismo, superando sus mecanismos de defensa (Allegri *et al.*, 2011). Por su parte el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) en su 5ta edición, (Editorial Médica Panamericana; 2013), define a la demencia como un trastorno neurocognitivo con un marcado declive en uno o más dominios cognitivos (memoria episódica, aprendizajes, cognición social, lenguaje, atención compleja); dicho declive respecto a un estado anterior, puede estar informado por el propio individuo o por un acompañante, y debe validarse mediante un test neurocognitivo.

Distintas patologías confluyen en el establecimiento de la demencia, algunos de los cuales representan mecanismos reversibles, mientras que otros son de carácter irreversible. Los mecanismos reversibles incluyen causas como tumores, procesos infecciosos, autoinmunes o hidrocefalia. En el caso de las patologías irreversibles, se encuentran principalmente las patologías neurodegenerativas. Se debe tener en cuenta que cada uno de los mecanismos de lesión que desembocan en la demencia presenta un rasgo particular tanto anatómico, funcional como temporal; y que por lo tanto presenta rasgos de detección particulares (Rojas C. *et al.*, 2016).

En la actualidad, se conoce que la afectación propia de la memoria constituye un componente secundario en algunas demencias y que, por tanto, no se considera imprescindible para el diagnóstico de demencia. Lo que distingue a la demencia de otros síndromes focales es su afectación multidominio (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019). Por ejemplo, la demencia se diferencia del síndrome confusional agudo, por su carácter crónico, que debe ser superior a 6 meses de duración; o del retraso mental por su carácter adquirido.

La prevalencia de la demencia aumenta significativamente con los años de vida, siendo su prevalencia menor al 5% en menores de 65 años, mientras que en mayores a 85 años alcanza cifras del 30 al 60%. Su etiología también se modifica en función de la edad. Cuando se da de manera precoz, se caracteriza por causas genéticas o secundarias como infecciones, traumatismos o enfermedades vasculares. En cambio, en los casos de inicio tardío, en mayores de 65 años, la mayoría de los casos corresponden a demencias degenerativas esporádicas, demencias vasculares o a la combinación entre ambas (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

La distribución anatómica y funcional de las distintas redes neurales implica, en su afectación selectiva, distintos síndromes de gran variabilidad entre otros aspectos en sus manifestaciones clínicas: la red frontal, encargada de las funciones ejecutivas y del control del comportamiento social, la red temporo-límbica, de la que depende la memoria de fijación y las emociones; la red occipito-temporal, implicada en el reconocimiento de los objetos; la red parieto-frontal derecha, dedicada a las funciones espaciales de localización y movimiento; la red perisilviana izquierda, encargada del lenguaje. Sin embargo, en la práctica clínica se observan dos cuadros principales: las demencias corticales y las demencias fronto-subcorticales. Las primeras, cuya patología más frecuente es la EA, se caracterizan por afectación precoz de la memoria de fijación aparejada de síndromes prototípicos como la afasia, apraxia y agnosia; sin embargo, en las etapas iniciales, no suelen presentarse manifestaciones motoras prominentes. En el caso de las demencias fronto-subcorticales, como el Parkinson y enfermedades isquémicas de pequeños vasos, se caracterizan por disfunción ejecutiva, bradipsiquia y presencias de alteraciones motrices prominentes en fases iniciales (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019). En la Tabla 1 se visualizan algunas diferencias entre el envejecimiento normal, el DCL y la demencia.

Tabla 1. Guía de la buena práctica clínica en Alzheimer y otras demencias, que establece algunas diferencias entre el envejecimiento normal, el DCL y la demencia. Recuperado de <https://medicina.uc.cl/publicacion/epidemiologia-diagnostico-y-pruebas-cognitivas-de-demencias-en-aps/>

Normalidad-----		Demencia	
Envejecimiento Normal		Deterioro cognitivo Leve	Demencia
Quejas del paciente	Frecuentes	Puede no existir	Puede no existir
Quejas del informador	Ausente	Frecuente	Presentes
Alteraciones de la memoria	Memoria episódica, evocación espontánea, memoria de trabajo	Memoria episódica	Con suficiente intensidad como para interferir su funcionamiento normal.
Otras alteraciones cognitivas	Disminución de la velocidad de procesamiento, alteraciones en la atención.	Disfunción ejecutiva, grados de afasia, agnosia, alteración de la función visuoespacial.	Con suficiente intensidad como para interferir su funcionamiento normal.
Deterioro funcional	No	Leve	Presente
Trastorno del comportamiento	No	Frecuente (depresión, apatía, ansiedad)	Frecuente (depresión, apatía, ansiedad)

1.2.1 Clasificación etiológica de las demencias

Las causas de demencia pueden agruparse en dos grandes bloques (ver Tabla 2), por un lado, las demencias degenerativas o primarias o idiopáticas (Valderrama, 2007). Estas se caracterizan por un curso lento y progresivo, y por la presencia de patologías asociadas a la proteinopatía A β (Proteína beta amiloide) y a la P-tau (proteína tau hiperfosforilada). La mayoría de las veces son casos esporádicos o adquiridos; pero pueden ser consecuencia de un trastorno genético autosómico dominante. Las demencias degenerativas de mayor frecuencia son la EA, la demencia por cuerpos de Lewy (DpCL) y la degeneración frontotemporal (DFT).

Tabla 2. Ejemplos de procesos que cursan con demencia. Recuperado de Valderrama (2007)

Neurodegenerativo	No neurodegenerativo
Enfermedad de Alzheimer	Demencia vascular (multi-infarto, enfermedad isquémica de pequeño vaso, hematomas subdurales, encefalopatía hipóxico-isquémica)
Demencia por cuerpos de Lewy	Hidrocefalia de presión normal
Demencia por enfermedad de Parkinson	Causas metabólicas (hipotiroidismo, uremia crónica, malnutrición, síndrome de Cushing)
Degeneración lobar frontotemporal	Causas autoinmunes (encefalitis límbica, encefalopatía de Hashimoto)
Atrofia multisistema	Depresión y trastorno bipolar
Trastornos del movimiento no parkinsonianos (enfermedad de Huntington y de Wilson)	Origen paraneoplásico
Encefalopatía traumática crónica	Origen infeccioso (sífilis, VIH)
Enfermedad por priones (Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal)	Causas Tóxicas (arsénico, pesticidas con organofosforados)
Demencia asociada a esclerosis múltiple	Vasculitis (enfermedad de Behçet, vasculitis primaria del sistema nervioso central)
Enfermedades de motoneurona (esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria)	Deficiencia de vitaminas (B12, tiamina, niacina, ácido fólico)

Por otro lado, las demencias no degenerativas o secundarias ocurren como consecuencia de otras patologías, sean neurológico-estructurales o sistémicas. En la tabla 3 se visualiza la clasificación etiológica de las demencias, siendo la demencia vascular la de mayor predominio dentro de las demencias no degenerativas (ver Tabla 3). En este caso, el diagnóstico precoz posibilita un tratamiento temprano y preciso, en algunos casos se llega a estabilizar o incluso revertir el deterioro cognitivo (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019). Sin embargo, se debe tener en cuenta que en autopsias suele encontrarse una combinación de patologías, usualmente una combinación de lesión del tipo neurodegenerativo, como es el caso de la EA, junto con lesiones vasculares.

Tabla 3. Clasificación etiológica de las demencias. Se indican las causas principales de cada categoría. Recuperado de Alvarez-Linera Prado (2019)

Clasificación etiológica de las demencias. Se indican las causas principales de cada categoría	
1. Enfermedades degenerativas:	Demencia como manifestación principal: enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, degeneración frontotemporal progresivas Otras enfermedades degenerativas: enfermedad de Parkinson, otros parkinsonismos, ataxias, epilepsias mioclónicas
2. Enfermedades cerebrovasculares:	Isquémicas: demencia multi-infarto, demencia por infarto estratégico, enfermedad isquémica de pequeño vaso. Hemorragicas: angiopatía hipertensiva, angiopatía amiloide, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdurales.
3. Enfermedades infecciosas	VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana), sífilis, encefalitis víricas, enfermedad de Whipple, abscesos, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
4. Enfermedades metabólicas:	Enfermedad de Wilson, enfermedades mitocondriales, enfermedades lisosómicas, leucodistrofias.
5. Neoplasias:	Tumores primarios y metastásicos Síndromes paraneoplásicos
6. Epilepsias:	Epilepsias mioclónicas progresivas, epilepsias resistentes al tratamiento, estatus epiléptico
7. Enfermedades desmielinizantes:	Esclerosis múltiple
8. Enfermedades sistémicas, endocrinas y carenciales:	Hipotiroidismo, hipertiroidismo y encefalitis de Hashimoto Hipercalcemia y otros trastornos electrolíticos Hipopituitarismo Encefalopatía hepática y encefalopatía urémica Encefalopatía hipóxico-isquémica e insuficiencia respiratoria Hipoglucemia Déficit de vitamina B12, encefalopatía de Wernicke y pelagra vasculitis, conectivopatías y encefalitis autoinmunitarias asociadas a anticuerpos onconeuronales y antineuropilo
9. Tóxicos:	Alcohol, drogas, fármacos, metales pesados, monóxido de carbono, solventes orgánicos
10. Enfermedades psiquiátricas:	Depresión, esquizofrenia, trastornos conversivos
11. Hidrocefalias	
12. Traumatismos craneales	

1.2.2 Demencias más frecuentes

1.2.2. A Demencia Vascular

Este tipo de demencia, no neurodegenerativa, representa el 20% del total de demencias y suele estar asociada a otros procesos neurodegenerativos como la EA. Es de naturaleza aguda, con un déficit focal, que antecede o coexiste con el deterioro cognitivo. Puede implicar lesión de grandes vasos, o vasos pequeños, como son los causantes de infartos lacunares y la leucoencefalopatía isquémica subcortical. Suele circunscribirse a regiones periventriculares, a la zona de los ganglios basales y la protuberancia. La extensión de la lesión determina el grado de deterioro cognitivo, valorándose de forma cualitativa; pero el diagnóstico acarrea la complicación de su frecuente asociación con la EA, lo que dificulta su delimitación precisa, para lo cual se requieren estudios funcionales. Suele observarse un patrón de lesión heterogéneo, a diferencia del patrón típico de la EA, en función de las áreas con isquemia, que suele incluir los ganglios basales; cosa que no ocurre en la EA (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

1.2.2.B Demencia frontotemporal

La DFT, consiste en una alteración neurodegenerativa que implica una serie de procesos que afectan de manera predominante las regiones anteriores del cerebro y suele presentarse en menores de 65 años. Prácticamente la mitad de los casos presentan acumulación de la proteína tau; y suele cursar con una disfunción ejecutiva, desinhibición, y apatía. Cuando predominan las lesiones frontales, se asocia a una afasia progresiva, con trastornos del lenguaje marcados y conlleva depósitos elevados de P-tau.

En el caso de lesiones que impliquen una atrofia predominante del lóbulo temporal izquierdo, se caracteriza por una merma en la semántica y una pérdida sustancial en la interpretación de los significados de las palabras.

En estudios de neuroimágenes, se observa un patrón caracterizado por la atrofia frontotemporal de rasgo asimétrico (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019). Mientras que los estudios funcionales evidencian hipofunción asociada a la neurodegeneración. Se debe tener en cuenta que el rasgo distintivo con la EA, es que en la DFT se presenta una marcada hipofuncionalidad frontal desde etapas tempranas, cosa que en la EA solo ocurre excepcionalmente y en estadios muy avanzados de la enfermedad. La detección de A β es negativa en estos pacientes, a excepción de aquellos que cursan con EA, lo que facilita el diagnóstico diferencial en casos de afectación temporal.

1.2.2.C Demencias por cuerpos de Lewy

La DpCL representa el 20% de la totalidad de los casos de demencia, y su carácter distintivo se encuentra marcado por la presencia de cuerpos de Lewy corticales y subcorticales constituidos por acúmulos de la proteína α -sinucleína. Los resultados de estudios de resonancia magnética nuclear (RMI) en fases precoces suele ser normal y luego, en etapas más avanzadas puede presentar atrofia, con distribución difusa, por lo que no presenta rasgos específicos de detección. La DpCL presenta

como rasgo característico la hipofuncionalidad occipital, además, de otras áreas que comparte con la EA, pero siendo en esta última muy infrecuente la afectación occipital (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

1.2.2.D La demencia por enfermedad de Alzheimer

Este tipo de demencia es considerada cuando la evolución de la EA es tal que los síntomas cognitivos, la pérdida de memoria episódica junto con otro dominio cognitivo, son tan severos como para impedir un normal desenvolvimiento social y el desarrollo de las actividades de la vida diaria. Esta demencia presenta cambios celulares, histológicos e inmunohistoquímicos propios con una distribución característica que la diferencia de los patrones de envejecimiento normal (Allegri *et al.*, 2011).

1.3 Enfermedad de Alzheimer

La EA es la forma más común de demencia, implicando entre un 60% y un 70% de los casos (Kalaria *et al.*, 2008). La presencia del alelo 4 de la apolipoproteína E del cromosoma 19 aumenta el riesgo de padecer EA (Smith *et al.*, 2014). Algunos estudios estiman que entre el 60 y el 80% de los pacientes con EA tienen al menos un alelo ApoE4 (alelo 4 de la apolipoproteína E); aunque su presencia no es un criterio necesario ni suficiente para que se desarrolle la enfermedad (Okonkwo *et al.*, 2014).

Las degeneraciones cerebrales de la EA comienzan años antes de que aparezcan los síntomas. El síntoma inicial suele ser el trastorno mnésico. Esta pérdida de memoria precede a la demencia por EA. La EA implica lesión y muerte de neuronas, en diferentes regiones del cerebro, caracterizándose por una atrofia cerebral de predominio temporal medial, y por una marcada afectación precoz del hipocampo y de la corteza entorrinal; que pueden medirse mediante estudios de neuroimagen (Allegri *et al.*, 2011). La enfermedad conlleva una atrofia generalizada en el cerebro, con un inicio característico en los lóbulos temporal y parietal. Esta atrofia ocasiona alteraciones en la memoria reciente, una función asociada al lóbulo temporal; así como alteraciones en la función espacio-visual y una deficiente ejecución en tareas sobreaprendidas, funciones asociadas al lóbulo parietal (Avila *et al.*, 2004).

1.3.1 Estadios preclínicos de la enfermedad de Alzheimer

El estadio preclínico de la EA es de naturaleza asintomática, pero se infiere el riesgo de padecer EA por estudios de neuroimágenes que permitan visualizar carga de A β cerebral o cambios en el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), tanto de A β 42 como P-tau y T-tau (proteína tau total). También se aplica este criterio a individuos que se cree desarrollarán la enfermedad, lo cual solo resulta predecible en familias monogénicas autosómicas dominantes (Allegri *et al.*, 2011). El estadio de la EA propiamente dicho, se diagnostica desde el momento de aparición de los síntomas iniciales específicos de la enfermedad; incluye, así mismo, las etapas de predemencia y demencia. Para su determinación requiere la evidencia específica de trastornos mnésicos específicos, confirmado por

marcadores biológicos; A β 42, T-tau y P-tau en LCR y marcadores de A β en PET (Tomografía por emisión de positrones), atrofia marcada temporal medial en RMI y/o hipometabolismo temporoparietal en PET con fluorodesoxiglucosa. Suele escindirse la clasificación en dos estadios: la EA prodrómica (predemencia) y la demencia por EA (Allegri *et al.*, 2011). La EA prodrómica (EA- sin demencia), constituye una etapa temprana con presencia de síntomas, se caracteriza por la aparición de signos clínicos incluyendo la afectación de la memoria episódica, pero sin afectar las actividades de la vida diaria y son insuficientes para ser diagnosticada como demencia, pero ya se visualizan los marcadores prototípicos tanto en LCR como en neuroimágenes que permiten inferir modificaciones relacionadas con EA (Allegri *et al.*, 2011). En cambio, el DCL constituye un criterio asociado a individuos con rasgos clínicos mensurables de deterioro cognitivo en ausencia de compromiso evidente para las actividades de la vida diaria. Solo puede ser considerada como tal en ausencia de toda otra patología a la que se pueda asociar dicho deterioro.

1.3.2 Patología de la enfermedad de Alzheimer

La EA propiamente dicha es una afectación cerebral degenerativa primaria, de etiología desconocida con características neuropatológicas típicas y de modificaciones histoquímicas características. La enfermedad suele ser de comienzo insidioso y su progresión suele ser lenta y sostenida por varios años (Tabla 4). Para poder realizar este diagnóstico, se requiere descartar otras etiologías propias de la demencia, como causas no neurodegenerativas. En la Tabla 4 se observan los criterios diagnósticos, establecidos en la 4ta edición del Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos Mentales (DSM-IV), de demencia tipo Alzheimer.

Tabla 4. Criterios diagnósticos DSM-IV de demencia tipo Alzheimer

A- Desarrollo de un déficit cognitivo múltiple, caracterizado por los siguientes rasgos: 1. Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente). 2. Una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas: a. Afasia (alteración del lenguaje). b. Apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta). c. Agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta). d. Alteración de la ejecución (planificación, organización, secuenciación y abstracción).
B. Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan: 1. Un deterioro significativo de la actividad laboral o social 2. Representan una merma importante del nivel previo de actividad.
C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo.
D. Los déficits cognitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores: 1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognitivos (enfermedades cerebrovasculares, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia crónica del adulto, tumor cerebral). 2. Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por HIV). 3. Enfermedades inducidas por abuso de sustancias tóxicas.
E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.
F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno psiquiátrico.

1.3.3 Criterios diagnósticos de la EA

Suele presentarse prevalentemente en adultos mayores a los 65 años; sin embargo, en las formas hereditarias de la enfermedad, puede aparecer a los 40 años de edad o antes. La EA se caracteriza por la afección de dos o más dominios cognitivos con predominio del compromiso temprano de la memoria y la aparición de afasia, apraxia y agnosia posteriormente; sin compromiso confusional agudo, o enfermedades sistémicas a las que pudieran asociarse dichos trastornos crónicos y progresivos (Tabla 4). El síntoma inicial por excelencia suele estar marcado por los trastornos mnésicos, afectando primeramente la memoria episódica reciente con marcada dificultad para retener información nueva. De manera temprana se produce a su vez, una afectación marcada de la memoria semántica. El compromiso que se produce en el lenguaje en la EA se caracteriza por la dificultad para encontrar los vocablos con precisión, que luego evoluciona en una marcada dificultad para la denominación y la comprensión. Las alteraciones en la función ejecutiva se encuentran presentes desde los estadios más precoces de la enfermedad, pero no se manifiestan de manera marcada en las actividades de la vida diaria, por lo que su detección temprana queda

supeditada a la realización de alguna evaluación neurocognitiva. Los trastornos atencionales se evidencian a su vez, de manera relativamente temprana, en especial para la atención selectiva, mientras que con el progreso de la enfermedad se afectan también la atención múltiple y la atención sostenida. Las agnosias visuales y el resto de habilidades visuo-espaciales se manifiestan tardíamente en el curso de la enfermedad; a excepción de si se presenta una atrofia posterior concomitante, en cuyo caso podrían pasar a constituir los síntomas iniciales de la enfermedad (Allegri et al., 2011).

1.4 Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer

La EA se caracteriza por presentar dos proteinopatías principales, que son considerados como biomarcadores para esta patología: el péptido β -amiloide ($A\beta$) y la proteína tau (Clifford *et al.*, 2013). La neuropatología característica de la EA consiste en la acumulación extracelular del péptido $A\beta$ y el agregado intraneuronal de la proteína tau, junto con la degeneración neural, la inflamación, la angiopatía amiloide y la pérdida de contactos sinápticos (Francisco, 2006; Sperling *et al.*, 2011; Hyman *et al.*, 2012). De esta manera, la neuropatología implica cambios fisiopatológicos como los ONF (ovillos neurofibrilares), constituidos por proteína P-tau; y las placas seniles (también llamadas neuríticas o amiloides; en adelante placas seniles), compuestas del péptido $A\beta$; como así también la pérdida sináptica, la degeneración neural, la atrofia hipocampal (una de las primeras regiones en verse afectada) y los depósitos vasculares de $A\beta$ en la corteza cerebral (Allegri et al., 2011).

1.4.1 Proteinopatía $A\beta$

En condiciones normales la proteína $A\beta$ se sintetiza en el cerebro como un subproducto de la proteína precursora amiloide (APP), la cual es codificada por el gen APP del cromosoma 21. Las formas más extendidas de la proteína $A\beta$ son la de 40 aminoácidos ($A\beta_{40}$) y la de 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$). La diferencia entre ellas reside en que la $A\beta_{42}$ es menos soluble y de mayor propensión a la agregación espontánea. El depósito extracelular de la misma, se relaciona con diferentes tipos de agregados, los más pequeños de ellos, los oligómeros, son considerados mediadores de la disfunción neuronal y sináptica. Su acumulación conlleva a la formación de placas seniles, rodeadas de astrocitos y microglía (células asociadas a la inflamación) y restos de neuritas degeneradas (Valderrama, 2007). La proteína $A\beta$ interviene, a su vez, en el desarrollo de la angiopatía amiloide, que implica el depósito de $A\beta$ en las arteriolas leptomeningeas. La agregación de la proteína $A\beta$ en el interior del encéfalo, conocida como “progresión de Thal”, afecta inicialmente el neocórtex, luego al hipocampo, los ganglios basales, el mesencéfalo, para comprometer finalmente a la protuberancia y el cerebelo.

El proceso fisiopatológico de la EA se inicia, al menos, una década antes que la sintomatología se haga presente. La acumulación de $A\beta$ resulta común en adultos mayores clínicamente sanos y encuentra una asociación consistente con el declive cognitivo que se produce con el correr del tiempo (Donohue *et al.*, 2017). Farrell y colaboradores encontraron evidencia que indica que adultos mayores cognitivamente normales varían considerablemente las magnitudes de sus depósitos de $A\beta$; y aquellos que se encuentran en los rangos más elevados de depósitos de $A\beta$

suelen demostrar mayores deficiencias en la memoria episódica, un criterio distintivo de la EA, y en otros dominios cognitivos. Modelos contemporáneos de diagnóstico de EA indican que aquellos individuos clínicamente normales que ostentan mayor cantidad de A β son considerados en una etapa preclínica de la EA y en una proyección hacia el desarrollo de la demencia (Farrell *et al.*, 2017). En el capítulo siguiente se describirá con mayor profundidad este tópico.

1.4.1 A. Niveles A β y deterioro cognitivo

Los niveles elevados de amiloide cerebral, sea definido mediante el LCR o mediante PET suelen estar relacionados con el riesgo de deterioro cognitivo asociado a la EA (Donohue *et al.*, 2017). Los biomarcadores de la patología de la EA, en especial la evidencia de amiloide cerebral, permite identificar a sujetos con DCL que probablemente progresen a demencia por EA. La evidencia que se ha acumulado mediante distintas investigaciones permite inferir que los procesos neuropatológicos de la EA preceden por años, incluso décadas a los síntomas (Donohue *et al.*, 2017). Aproximadamente un tercio de los individuos de entre 65 y 70 años, cognitivamente normales, pueden presentar elevados niveles de amiloide cerebral (Donohue *et al.*, 2017). Distintos estudios señalan que los niveles elevados de amiloide se asocian con riesgo de deterioro cognitivo; el riesgo de progresión desde el DCL luego de 5 a 6 años varía de 11% a 56% con alto riesgo asociado cuando presentan, al inicio del estudio, evidencia de biomarcadores asociados a la neurodegeneración, como es el caso de la atrofia hipocampal o niveles elevados de tau en LCR (Donohue *et al.*, 2017). Debido a esto, aquellos sujetos con DCL que presentan los biomarcadores nombrados anteriormente, son considerados como prodrómicos de la EA, y se la ha denominado como etapa preclínica de la EA (Donohue *et al.*, 2017).

En un estudio con 445 participantes cognitivamente normales al momento de iniciar el estudio se evidenció que niveles iniciales de amiloide cerebral elevados se asociaron con peores evaluaciones cognitivas al transcurrir unos tres años (Donohue *et al.*, 2017). Farrell y sus colegas llevaron a cabo un estudio longitudinal en el que evaluaron a adultos sanos de entre 40 y 89 años. Encontraron que una carga inicial de proteína amiloide predijo una mayor disminución de la memoria episódica, la velocidad de procesamiento, el vocabulario y el rendimiento en el MMSE. Estos hallazgos sugieren, en coincidencia con otros estudios actuales, que el deterioro cognitivo futuro puede predecirse en función del grado de acumulación de amiloide cerebral detectada mediante estudios de PET (Farrell *et al.*, 2017).

En otra investigación longitudinal relevante, Peterson y colaboradores encontraron un resultado coincidente. Al comenzar el estudio aquellos sujetos con niveles más elevados de la proteína amiloide presentaron un mayor deterioro cognitivo, un menor volumen hipocampal y un marcado hipometabolismo evaluado mediante PET-FDG (Tomografía por emisión de positrones con fluordesoxiglucosa). Aquellos sujetos que al inicio del estudio mostraron niveles elevados de amiloide se asociaron con un mayor deterioro cognitivo en los dominios de la memoria, la atención y la función ejecutiva, pero no en el dominio del lenguaje. Además, se observó un aumento en la acumulación de amiloide, atrofia del hipocampo a razón de 30mm³ por año, y un incremento en el tamaño ventricular de 563mm³ al año. A su vez, encontraron una asociación entre el nivel de

amiloide y el riesgo de DCL. Todas estas vinculaciones resultaron independientes de la asociación con la presencia del alelo APOE4 (Petersen *et al.*, 2016).

En otra investigación, Lim y colaboradores encontraron relación entre la disminución de la memoria en individuos sin demencia y los niveles de positividad de A β . De esta manera, los sujetos sin síntomas de demencia, pero que presentan niveles elevados de A β positivo pueden estar más cerca en el tiempo de ser diagnosticados clínicamente con la EA (Lim *et al.*, 2014). Este dato coincide con otros hallazgos previos (Doraiswamy *et al.*, 2012), lo que sugiere que el declive de la memoria específica es lo distintivo del estado preclínico de la EA. El hallazgo realizado por Lim y colaboradores respecto a que los valores positivos de A β se encuentran fuertemente asociados al deterioro cognitivo en todas las etapas de la EA, podría utilizarse para estimar hasta qué punto las estrategias profilácticas no farmacológicas realizadas con el fin de modificar las cargas de A β pueden detener o retrasar el deterioro cognitivo relacionado con la carga de A β . (Lim *et al.*, 2014).

1.4.2 Proteinopatía tau

La hiperfosforilación de la proteína tau sucede en distintas situaciones patológicas, aumentando la toxicidad neural a causa de dichas modificaciones, y produciendo distintos trastornos neurológicos, entre ellos las demencias. La citotoxicidad mediada por tau en la EA puede deberse a la hiperfosforilación o al agregado de formaciones aberrantes. En el primer caso se ha observado que la hiperfosforilación de tau promueve la toxicidad asociada con la inducción de la muerte celular apoptótica (Avila *et al.*, 2004). Estos trastornos ocurridos a partir de la proteína tau se conocen como tautopatías.

La proteína tau se une a los microtúbulos, permitiendo el transporte de cargas de manera anterógrada o retrograda (Lacovich *et al.*, 2017). El gen que codifica para la proteína tau se encuentra localizado en el cromosoma 17. En las neuronas, se originan distintas variantes de la proteína tau, siendo las más frecuentes las 3R y 4R. La clasificación se realiza en función de los puntos de unión a los microtúbulos, presentando 3 uniones la 3R y 4 uniones la 4R, teniendo esta última una mayor estabilidad. La forma 3R favorece el transporte de sustancias desde el soma neural hacia los axones, mientras que la forma 4R lo hace en sentido contrario. La expresión de la proteína tau se encuentra muy regulada. En los primeros años de vida hay niveles más elevados de 3R y muy bajos de 4R, pero dichos valores se equilibran hacia la edad adulta. Sin embargo, en las patologías neurodegenerativas dicha proporción se ve alterada. Cuando la regulación se encuentra afectada, los desbalances más frecuentes se encuentran en las formas 3R y 4R, usualmente estas se deben a mutaciones genéticas. Muchas patologías neurodegenerativas encuentran su origen en la afectación de los mecanismos reguladores de la expresión de la proteína tau (Lacovich *et al.*, 2017). A su vez la proteína tau experimenta distintos procesos postraduccionales, como son la fosforilación, la glicosilación, la ubiquitinación, oxidación y el splicing. Algunas de estas modificaciones postraduccionales, se asocian a procesos neurodegenerativos, como es el caso de la ubiquitinación en la enfermedad de Parkinson o en la EA (Lacovich *et al.*, 2017).

La proteína tau desempeña una función de estabilización de los microtúbulos, y está involucrada a su vez, en el crecimiento de neuritas (Avila *et al.*, 2004). En un estudio realizado con ratones,

mediante “*gen targeting*” se produjo una marcada deficiencia en la expresión de la proteína tau, estas diferencias con respecto a los ratones del grupo control, evidenciaban una disminución del número de microtúbulos en axones de pequeño calibre, debilidad muscular y déficit conductuales, resaltando el rol de esta proteína en la viabilidad neuronal (Avila *et al.*, 2004).

Las distintas alteraciones de tau, como es el caso de P-tau, afectan la interacción con los microtúbulos y su estabilización. Las alteraciones en los niveles relativos de tau, conllevan una afectación en el transporte de proteínas, lo que constituye una alteración relacionada a la EA. En consecuencia, en los pacientes que sufren neuropatías, los agregados de P-tau suelen ser un hallazgo común en las neuronas y en la glía (Avila *et al.*, 2004).

En la EA, el número de ONF, estructuras anómalas localizadas en diversas regiones del cerebro y formadas por densas agrupaciones de neurofilamentos y microtúbulos, se correlaciona con el grado de deterioro cognitivo (Avila *et al.*, 2004). En la EA se produce una correlación inversa en el número de ONF y el número de neuronas supervivientes; lo que brinda una sugerencia de que aquellas neuronas que desarrollan lesiones neurofibrilares se vuelven propensas a la degeneración. Por otro lado, la aparición de ONF extracelular se produce en aquellas regiones del cerebro que presentan neuronas con ONF intracelular. Esto indica que los ONF intracelulares preceden a la muerte celular. Los agregados de tau al unirse podrían impedir la unión de proteínas necesarias para el correcto funcionamiento neuronal y su sobrevivencia (Avila *et al.*, 2004).

En definitiva, las tautopatías constituyen un grupo de desórdenes que son la consecuencia de una anormal fosforilación de tau, anormales niveles de tau, o anormales procesos de splicing, o mutaciones en los genes que codifican para dicha proteína. En algunas tautopatologías, principalmente en la EA, las alteraciones en tau se asocian a otros cambios cerebrales (Avila *et al.*, 2004). La EA constituye la más común y la mejor estudiada tautopatología.

1.4.3 Cascada amiloide

Dennis, J. Selkoe elaboro una hipótesis denominada “cascada amiloide” para caracterizar la degeneración propia de la EA (Selkoe, 1991). En dicha hipótesis el autor postula que el aumento de A β cerebral podría ser consecuencia de una deficiencia en la eliminación de dicha proteína, o de un aumento de su producción debido a las mutaciones de tres genes: el de la APP, presenilina1 y presenilina2 (Valderrama, 2007). La APP es fragmentada por las enzimas beta-secretasa y el complejo gamma-secretasa generando varios productos en su desdoblamiento; siendo uno de ellos el péptido A β . La longitud del mismo varía entre 37 y 43 aminoácidos; pero es el péptido A β 40 el más frecuente y el péptido A β 42 el que más potencial tiene para la oligomerización, la agregación y la fibrilación, siendo de esta manera el más nocivo. Las especies A β más largas se consideran más tóxicas y los oligómeros parecen ser más perjudiciales que las fibrillas (Francisco, 2006).

Según la hipótesis de Selkoe, primeramente, el depósito A β , o su forma más frecuente A β 42, en estructura de placas a nivel de las sinapsis ocasionaría efectos tóxicos en dicha estructura. Luego, la acumulación generaría las placas seniles que conllevan una respuesta inflamatoria local, y la concomitante activación de células como astrocitos y microglía; y un conjunto de citoquinas asociadas a la inflamación. El proceso inflamatorio, al sostenerse en el tiempo modificaría las

uniones sinápticas y la homeostasis de iones de calcio a nivel neuronal; generando de esta manera un estrés oxidativo y un profuso desequilibrio en la actividad de las quinasas y en las fosfatasas intraneurales. Dicho desequilibrio enzimático causaría la hiperfosforilación de tau, principal constituyente de los ONF. De esta manera, la disfunción sináptica y neural, terminaría desencadenando el déficit en los neurotransmisores, la aparición del deterioro cognitivo hasta desencadenar finalmente la demencia propia de la EA.

Siguiendo la “hipótesis de la cascada amiloide”, se interpreta que la acumulación de A β en el cerebro constituye un evento primario en la patogenia de la EA. Una de las evidencias que reafirma dicha hipótesis es la identificación de los genes de la APP, presenilina1 y presenilina 2, como responsable de la Enfermedad de Alzheimer familiar autosómica dominante (Francisco, 2006). Sin embargo, aún la relación entre placas seniles y los ONF no está clara. Para corroborar dicho mecanismo, se han realizado diversos estudios, uno de ellos consistió en la inyección de A β 42 en el cerebro de ratones transgénicos con la mutación P301L de tau, que finalmente provocó un aumento de 5 veces el número de ONF en los cuerpos cerebrales de la amígdala (Francisco, 2006). Estos resultados apoyarían la noción de que la A β 42 puede acelerar la formación de ONF. La hipótesis de la “cascada amiloide” indica que la neurodegeneración y que la disfunción neuronal constituye el resultado final de la toxicidad de A β para el sistema nervioso.

De esta manera, la hipótesis de la “cascada amiloide” propone que el agregado de A β y especialmente en su forma más nociva de A β 42, conllevaría un estado de neurotoxicidad que terminaría produciendo la hiperfosforilación de la proteína tau. A partir de allí, la P-tau induciría a su agregación en ONF. Algunos estudios indican que, en ciertos procesos celulares como el estrés oxidativo, la degeneración proteica o la glicosilación de proteínas podría verse afectadas por el envejecimiento y acelerar así la generación de A β y P-tau (David *et al.*, 2010). La proteína tau es codificada por el gen MAPT, localizado en el cromosoma 17q21. Al morir las células, los ONF permanecen en el neuropilo, y se denominan ovillos fantasmas. La distribución de los ovillos fantasmas en el cerebro se describe mediante los estadios de Braak y Braak (Valderrama, 2007). En los estadios I y II se ven afectadas la corteza transentorrinal y entorrinal adyacente; mientras que en los estadios III y IV se produce una propagación hacia el hipocampo a través de la región CA1; por último, en los estadios V y VI se encuentra comprometido el neocortex (ver Figura 1).

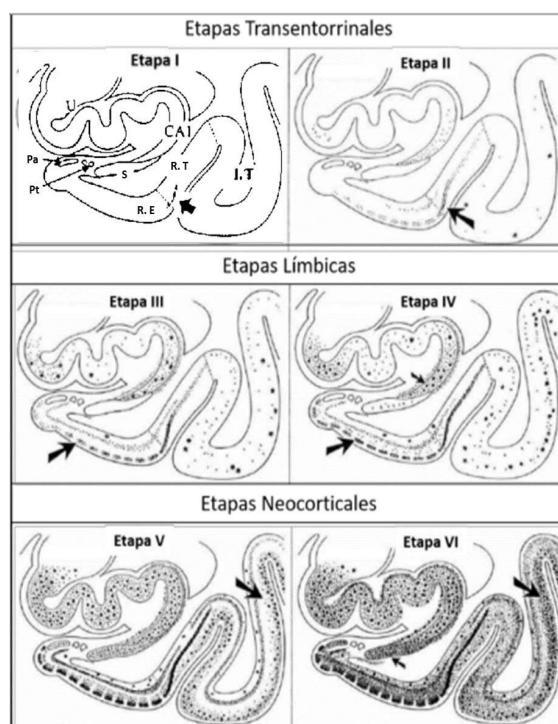


Figura 1. Etapas de Braak y Braak (1991). Desarrollo de los cambios neurofibrilares desde el estadio I hasta el estadio VI en la formación hipocampal, regiones entorrinal y transentorrinal y la neocorteza temporal. Las flechas marcan las áreas de afectación predominantes para cada etapa. U: Uncus; Pa: Parasubiculum; Pr: Presubiculum; S: Subiculum; RE: Región Entorrinal; RT: Región Transentorrinal; IT: Isocorteza Temporal; CA1: Cornu Ammonis 1. Modificado de Valderrama (2007)

1.4.4 Otro modelo de evolución degenerativa

En contraposición al modelo sugerido por Selkoe, existen investigaciones que sugieren que es la taupatía la que precede a los depósitos de $A\beta$, lo que podría indicar que tanto los depósitos de $A\beta$ como el de tau podrían constituir factores independientes en la EA. Podría existir, de esta manera, inicialmente una agregación cortical de la proteína tau que solo es detectable mediante inmunohistoquímica y que precedería al depósito de $A\beta$; el cual, comenzaría a agregarse posteriormente a la taupatía ya existente. Como se observa en la Figura 2, el agregado de la proteína tau antecedería al agregado de $A\beta$, pero esto no sería fácil de detectar en su etapa inicial (ver figura 4 y capítulo 2). Sin embargo, aunque se desconocen con precisión los mecanismos, el depósito de $A\beta$ parecería acelerar la taupatía subcortical existente, generando que la afectación progrese al neocórtex (ver figura 2 y 3).

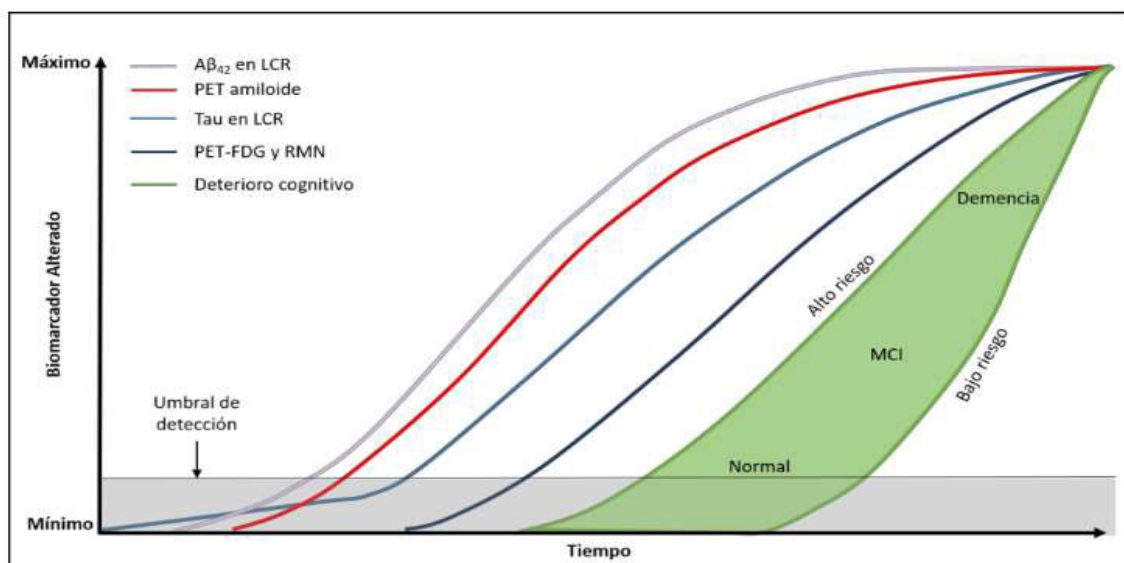


Figura 2. Modelo de progresión de biomarcadores propuesto en 2013. MCI: Deterioro cognitivo leve. Recuperada de Valderrama (2007).

Sin embargo, existe cierto consenso al señalar que tanto la acumulación cortical de la proteína A β como de P-tau conducen a un estrés oxidativo, a la disfunción microvascular y a la disrupción de la barrera hematoencefálica, con la subsecuente aparición de una respuesta inflamatoria a nivel cerebral, ocasionando daño neural y la degeneración final propia de la EA. (Valderrama, 2007).

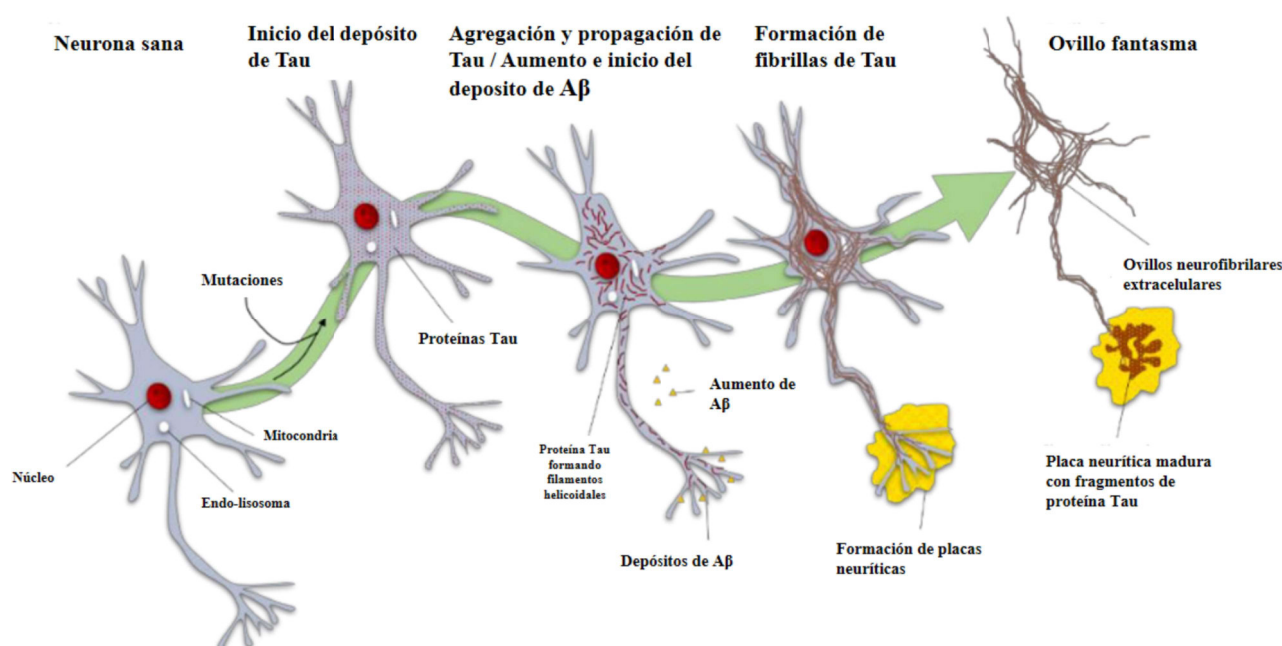


Figura 3. Modelo hipotético del deterioro neuronal en la EA. Se observa como inicialmente se produce una agregación cortical de la proteína tau que precedería al depósito de Aβ. Modificada de Valderrama (2007).

1.4.5 La edad y su influencia en las proteinopatías

En edades avanzadas, la acumulación de proteínas Aβ y tau pueden jugar un rol crucial en el deterioro cognitivo (Petersen *et al.*, 2010). Diversos estudios han confirmado que tanto en el envejecimiento como en la EA temprana, la memoria y las funciones ejecutivas disminuyen de manera significativa. A su vez, se ha demostrado que sujetos normales, pero con Aβ elevado presentan tasas de deterioro cognitivo más rápido tanto en la memoria como en la función ejecutiva (Sperling *et al.*, 2019). En el mismo sentido, sujetos cognitivamente normales, pero con anomalías en la proteína tau presentan mayor probabilidad de demostrar deterioro cognitivo en estudios longitudinales a largo plazo (Sperling *et al.*, 2019). Los depósitos de tau en la corteza entorrinal son observados con frecuencia en el envejecimiento avanzado; pero su propagación al lóbulo temporal se observa de manera poco frecuente entre las personas mayores sin trastornos cognitivos (Sperling *et al.*, 2019). Sperling y colaboradores realizaron un estudio en el que participaron ciento treinta y siete adultos mayores (edad = $76,3 \pm 6,22$ años) que fueron sometidos a PET, utilizando marcadores específicos para Aβ y tau (ver capítulo 2). En dicho estudio encontraron que la edad avanzada se asocia con niveles de Aβ cortical más elevados. A su vez, se asoció a los niveles elevados de Aβ con incrementos en la proteína tau en la corteza entorrinal, de manera independiente de la edad. Aquellos sujetos con mayores niveles de Aβ tuvieron un mayor declive cognitivo, mientras que los sujetos que presentaban niveles elevados de ambas proteinopatías (Aβ y tau) sufrieron una rápida disminución de la memoria prospectiva (Sperling *et al.*, 2019). El nivel de tau no encontró asociación con los cambios en la memoria entre los individuos negativos para Aβ. La acumulación de tau en ciertas regiones corticales no encontró asociación con cambios en las funciones ejecutivas en sujetos Aβ positivo ni en sujetos Aβ negativo. Los niveles de Aβ se asociaron con una mayor

disminución en la memoria, mientras que no se encontró relación entre la edad y los cambios en la memoria (Sperling *et al.*, 2019). Los autores encontraron a su vez, una fuerte asociación entre los niveles elevados de tau y un mayor deterioro en la memoria, específicamente en aquellos sujetos que presentaron A β positivo, mientras que no se observó evidencia de disminución de la memoria en relación a tau en los grupos con A β negativo (Sperling *et al.*, 2019).

De esta manera, los autores encuentran evidencia de que las patologías distintivas de la EA se asocian de manera sinérgica con la disminución de la memoria, debido a que las tasas de deterioro aumentan en sujetos controles normales a medida que aumentan los niveles de A β positivo y los niveles de tau en imágenes PET (Sperling *et al.*, 2019). En cuanto a estudios en LCR los autores observaron que se produce un mayor deterioro cognitivo en sujetos controles normales con anomalías tanto de los niveles de A β como de P-tau en LCR (Sperling *et al.*, 2019). De esta manera, la proteína tau podría ser el mecanismo principal de neurotoxicidad con A β , y la patología A β en forma aislada podría ser insuficiente para que se produzca un deterioro cognitivo inminente (Sperling *et al.*, 2019).

Los autores encontraron que la disminución de la memoria requiere de la relación sinérgica entre A β y P-tau elevados. De esta manera, sus resultados se relacionan con el modelo hipotético de la “cascada amiloide” que sugiere que la acumulación de A β puede estar asociada con la propagación acelerada de tau; y que subyace al deterioro cognitivo en la EA preclínica (Sperling *et al.*, 2019).

1.4.6 Criterios distintivos para el diagnóstico de la EA frente a otras patologías neurodegenerativas

La EA representa una afectación prototípica de la demencia cortical neurodegenerativa. En sus manifestaciones típicas presenta una afectación grave de la memoria episódica reciente. Puede iniciarse con manifestaciones frontales, alteraciones visuoespaciales (variante occipital) o alteración en el lenguaje (afasia). Como se evidencia en la figura 4, el hallazgo principal es la atrofia temporal medial; a su vez la corteza entorrinal y el hipocampo se afectan precozmente.

En estudios de RMI la atrofia de la estructura y volumen del hipocampo se identifican con claridad, constituyendo uno de los principales signos de EA.

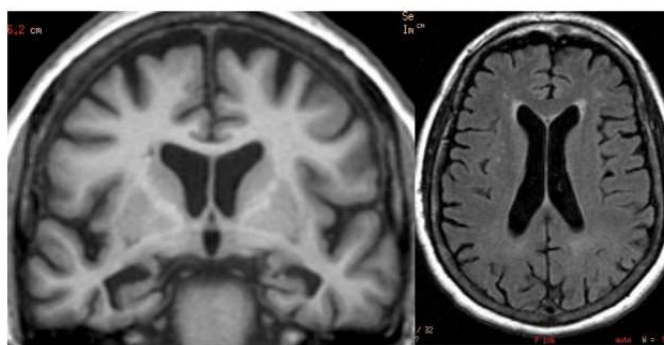


Figura 4. Se observa la atrofia de predominio temporal medial en un paciente con EA. Se observan escasas lesiones de sustancia blanca, lo que descarta la coexistencia de demencia vascular (“demencia mixta”). Recuperada de Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

Uno de los signos distintivos de la EA es su afectación simétrica, esporádicamente pueden aparecer rasgos asimétricos, pero estos son típicos de la DFT. Como signo distintivo se utiliza el gradiente antero-posterior, debido a que en la EA el lóbulo parietal sufre una mayor reducción que el frontal, marcando así un gradiente posterior, típico de la EA. En cambio, en la DFT la pérdida de volumen, si bien asimétrica, es mayor en el lóbulo frontal, evidenciando un gradiente antero-posterior (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

Una complicación que trae aparejada la cuantificación de la atrofia cortical en adultos mayores consiste en que en dicha población es frecuente una pérdida de volumen cerebral propia de la edad. Aunque distintos estudios transversales señalan que existen diferencias significativas en el porcentaje de atrofia entre poblaciones de sujetos sanos y pacientes con EA, el grado estimado de atrofia en individuos aislados constituye en definitiva un valor muy limitado debido al solapamiento que se produce con individuos sanos mayores de 65 años (ver Figura 5). Un instrumento de validez lo constituyen los estudios longitudinales que posibilitan mayor especificidad, debido a que la velocidad en la reducción del volumen cerebral, en especial la del hipocampo, resulta muy significativo en pacientes con EA. De esta manera, la tasa anual de atrofia del hipocampo constituye un instrumento válido a la hora de diferenciar a los pacientes con EA de aquellos adultos mayores cognitivamente normales (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

Distintos estudios funcionales como los obtenidos mediante tomografía por emisión de un fotón único (SPECT) o PET, o mediante RMI con perfusión con marcadores de spines permiten demostrar hipofunción cortical en pacientes que sufren procesos neurodegenerativos y así distinguirlos de demencias no neurodegenerativas, que cursan con algún síndrome focal. En la EA esto se observa desde estadios precoces, mientras que en individuos sanos se evidencia un patrón cortical normal; de esta manera, en un paciente con demencia, el resultado negativo en un estudio funcional convierte en muy poco probable la presencia de una enfermedad neurodegenerativa debiendo considerarse otras causas (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

Por otro lado, nuevos radiofármacos para estudios PET posibilitan detectar depósitos $A\beta$ en la corteza cerebral. Aquellos sujetos sanos, menores de 65 años, presentan estudios PET con marcador

de amiloides negativos en el 80% de los casos estudiados, en contraste con pacientes con EA, donde los resultados negativos en estos estudios resultan excepcionales. Sin embargo, este tipo de estudio presenta una gran limitación, dado que los adultos mayores de 85 años presentan hasta un 85% de PET amiloide positivo.

El principal marcador de neurodegeneración con RMI lo constituye la atrofia hipocampal, siendo de un 20 -25% en sujetos con EA, mientras que en sujetos con DTL es de un 10-15% (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

En la Figura 5 se observa una de las estimaciones más utilizadas para evaluar la atrofia hipocampal es la escala de Scheltens. que evalúa la morfología de la cisura coroidea, el asa temporal y el hipocampo; y establece un sistema de puntuación de ambos lados, entre 0 y 4 puntos. Estudios de RMI permiten calcular tanto los volúmenes corticales y subcorticales, como el espesor cortical, permitiendo mejorar la estimación de la atrofia hipocampal principalmente; y posibilita registrar con precisión el índice anual de atrofia (ver Figuras 5 y 6).

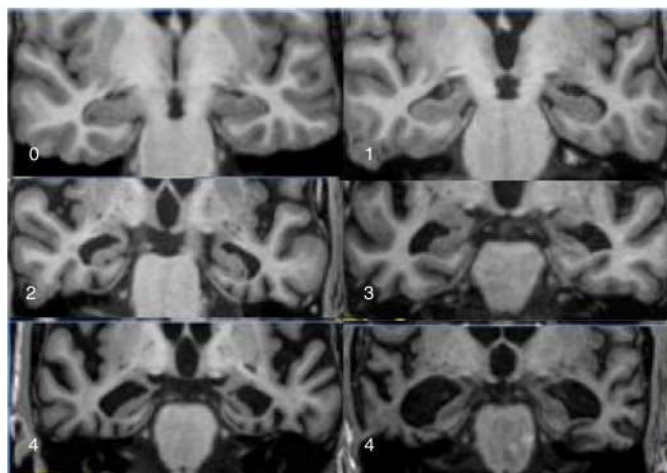


Figura 5. Escala de atrofia temporal medial de Scheltens. 0: no hay atrofia; 1: ampliación de la cisura coroidea; 2: ampliación del asa temporal; 3: disminución moderada de la altura del hipocampo; 4: disminución marcada de la altura del hipocampo. Recuperada de Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019.

Otras enfermedades, como la demencia vascular, cursan también con atrofia hipocampal, por lo que la región posterior de la circunvolución del cíngulo y la precuña que son más precisas de la EA, resultan fundamental para precisar el diagnóstico de EA.

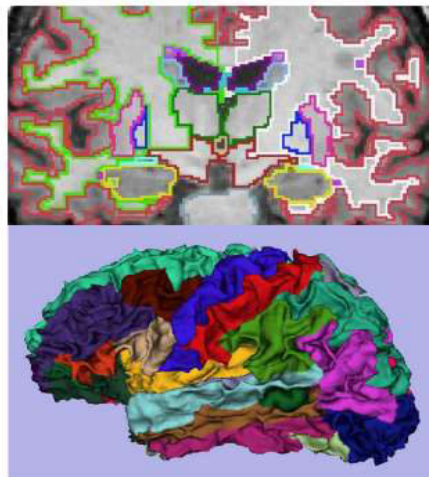


Figura 6. Ejemplos de volumetría con programa Freesurfer. En la imagen superior, segmentación basada en atlas, que delimita estructuras corticales y subcorticales. En la imagen inferior, representación tridimensional de la parcelación. De esta manera se puede mensurar el grado de atrofia y su evolución. Recuperada de Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019

Pese a todos estos avances, aún el diagnóstico definitivo de EA requiere su demostración anatomopatológica de placas seniles y ONF. Sin embargo, lo imperioso del diagnóstico precoz ha generado un interés creciente en el desarrollo de nuevos biomarcadores, que permitan aumentar la fiabilidad del diagnóstico de EA. En la actualidad se considera como EA probable a pacientes sin demencia; considerando como estado prodrómico de EA cuando conviven la pérdida de memoria junto con la detección de biomarcadores positivos (Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

Capítulo 2. Biomarcadores

El objetivo de esta sección es presentar y resumir los resultados obtenidos en distintos estudios referidos a la medición de biomarcadores asociados a la EA, tanto a partir de biopsias como de neuroimágenes. Estos marcadores se asociarán a la progresión de la EA en contraposición del envejecimiento normal, el DCL y la demencia.

El National Institute of Health Biomarkers Definitions Working Group define un biomarcador como una variable mensurable que se evalúa como un parámetro de los procesos biológicos, sean normales o patogénicos. Los biomarcadores ideales para la EA deberían posibilitar identificar la presencia de la patología por sí mismos, estar dirigidos a la fisiopatología de la enfermedad, ser reconocibles en las etapas prodrómicas y preclínicas de la enfermedad; evaluar la gravedad de la patología; y permitir la evaluación de la respuesta al tratamiento. Además, deberían poder utilizarse de forma masiva, lo que requiere su fácil disponibilidad y viabilidad económica (Atkinson *et al.*, 2001). En las últimas décadas se han realizado múltiples investigaciones para el desarrollo de fármacos que puedan utilizarse en etapas tempranas y presintomáticas de la EA; para tal fin, los esfuerzos se centraron en la detección de biomarcadores que posibiliten demostrar de manera fiable, los diversos cambios estructurales y fisiológicos que tienen lugar años e incluso décadas antes de la aparición de la enfermedad.

Entre los biomarcadores más confiables en la actualidad se consideran la RMI, PET de amiloide, la PET-FDG y los marcadores en el LCR (Donohue *et al.*, 2014).

Se están realizando ingentes esfuerzos para el desarrollo de biomarcadores que cumplan la mayoría de estas características; y principalmente se los divide en biomarcadores basados en neuroimágenes y los detectados en el LCR. Existe, a su vez, un gran interés en el desarrollo de marcadores en sangre, aunque los mismos aun requieren un mayor grado de evidencia científica (Valderrama, 2007).

2.1 Biomarcadores en neuroimágenes: Demencias y senescencia

Los biomarcadores en estudios de imágenes ostentan la ventaja de ofrecer información *in vivo* de los procesos fisiopatológicos, a diferencia de los estudios *ex vivo* en LCR o en sangre. De esta manera, permiten un seguimiento de la evolución de la enfermedad y de los posibles efectos que conlleva un tratamiento. A su vez, resultan menos invasivos que los estudios de sangre o en LCR. La utilización de biomarcadores en imágenes posibilita identificar la fisiopatología específica de la EA y descartar otras posibles causas neurológicas de la demencia (Valderrama, 2007).

La técnica de PET neurológica permite visualizar con claridad las dos principales proteínas asociadas a la patología de la EA, A β y tau, y posibilita mensurar el impacto de la neurodegeneración a nivel local. A su vez, otros defectos característicos de la neurodegeneración pueden ser visualizados mediante imágenes neurológicas, como los defectos en el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral y el grado de atrofia en distintas regiones cerebrales, que pueden ser evaluadas mediante PET, RMI y fMRI (resonancia magnética funcional) respectivamente. De esta manera la utilización de imágenes permite evaluar la fisiopatología de la EA, su evolución y su dinámica espacio-temporal (Janeiro *et al.*, 2019).

2.1.1. Resonancia magnética nuclear

La RMI estructural permite, en función de la señal originada por perturbaciones magnéticas en el spin de los electrones, determinar con precisión y de forma no invasiva el volumen de los distintos tejidos cerebrales, posibilitando así localizar con exactitud las características anátomo-fisiológicas de la EA y el DCL, como son la atrofia cerebral regional, la atrofia de la sustancia gris y el daño en la sustancia blanca (Janeiro et al., 2019).

La técnica de RMI es la de mayor utilización para la evaluación de la atrofia cortical, así como también para evaluar las alteraciones de sustancia blanca. De esta manera permite evaluar alteraciones morfológicas y moleculares de la EA. Su gran utilización responde además a su fácil disponibilidad y a la gran resolución espacial que ostenta, lo que ofrece un gran recurso para mensurar la atrofia cortical como una variable asociada a la neurodegeneración, permitiendo descartar otras posibles etiologías como tumores, enfermedades vasculares, hematomas subdurales o alteraciones propias de otras neuropatologías. Las secuencias potenciadas en T1 constituyen las de mayor utilización, debido a que posibilitan la diferenciación de sustancia gris y la posterior evaluación de la atrofia relacionada con la neurodegeneración propia de la EA. En RMI, las secuencias potenciadas en T1 constituyen una técnica de imagen que se sirve de pulsos de radiofrecuencia y gradientes de campo magnético para obtener imágenes. En una secuencia potenciada en T1, se aplica un pulso de radiofrecuencia que invierte la magnetización de los protones propio de tejido, seguido de un tiempo de recuperación largo, durante el cual los protones se realinean. Ofrece como resultado una imagen en la que aquellos tejidos con alta concentración de protones libres, como la grasa, se observan con una intensidad de señal más alta, apareciendo más brillantes; mientras que los tejidos con baja concentración de protones, como el LCR presentan intensidades de señal más baja y se visualizan más oscuros. Las secuencias potenciadas en T1 son útiles para resaltar la anatomía estructural y proporcionar información sobre la composición de los tejidos. Se utilizan ampliamente en la evaluación de lesiones cerebrales, tumores, anomalías vasculares y otras condiciones patológicas. En cambio, las secuencias potenciadas en T2 son útiles para identificar áreas con inflamación, edema y otras anomalías que aumentan el contenido de agua en los tejidos.

En las etapas más tempranas de la EA, la atrofia afecta principalmente a los lóbulos temporales mediales, al hipocampo, y en algunos casos al cíngulo posterior. Al evolucionar la enfermedad, la atrofia se va expandiendo a toda la corteza temporal y termina por comprometer la asociación temporoparietal y los lóbulos frontales. Todo este proceso puede evaluarse a través de la RMI (Valderrama, 2007).

Como se mencionó en el Capítulo 1, las dos patologías más frecuentes en el desarrollo de la demencia son la EA y la patología vascular. La técnica de RMI es especialmente válida para discernir entre ambas patologías, permitiendo evaluar el patrón y extensión de la atrofia cortical y los sitios de daño vascular. A partir de la escala visual propuesta por Scheltens en 1992 (ver capítulo 1, o más adelante en este capítulo), para evaluar la atrofia del lóbulo temporal medial han surgido otras escalas visuales de evaluación cualitativa de la atrofia tanto local como global. La escala de atrofia cortical global, propuesta por Pasquier en 1997 (Valderrama, 2007) permite evaluar de manera cualitativa el grado de atrofia cortical especialmente en enfermedades

neurodegenerativas. Este método permite evaluar la atrofia diferenciada en 13 regiones cerebrales ponderadas de manera separada en cada hemisferio cerebral. Cada región ostenta un puntaje de 0 a 3 en función de la severidad de la atrofia (ver Tabla 5). Finalmente se realiza la sumatoria de los puntajes de cada región. Las 13 regiones evaluadas incluyen la dilatación de surcos (frontal, parietooccipital y temporal; derechos e izquierdos) y la dilatación ventricular (frontal, parietooccipital y temporal; derecho e izquierdo); y el tercer ventrículo.

Tabla 5. Escala de Evaluación de atrofia cortical global a partir de imágenes por RMI, de acuerdo a lo propuesto por Pasquier 1997 y recuperado por Rojas (2016).

Puntaje	Característica
0	Sin atrofia cortical
1	Leve atrofia: apertura de surcos
2	Moderada atrofia: pérdida de volumen de los giros
3	Atrofia severa (etapa final): atrofia tipo “hoja de cuchillo”

Numerosas investigaciones han asociado los distintos estadios de la EA y la DCL con el grado de atrofia presente en los lóbulos temporales mediales (Valderrama, 2007). A partir de entonces se han propuesto distintas escalas para valorar la atrofia temporal medial, una de las más empleadas es la propuesta por Scheltens y colaboradores (1992), en la que la atención está puesta en el ancho de la fisura coroidea, el cuerno temporal y la altura hipocampal (ver Tabla 6 y Figura 7).

Tabla 6. Escala de evaluación visual de atrofia del lóbulo temporal medial. Recuperado de Rojas (2016).

Puntaje	Ancho de fisura coroidea	Ancho del cuerno temporal	Altura del hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	+	Normal	Normal
2	++	+	-
3	+++	++	--
4	+++	+++	---

Esta escala de valoración propuesta por Scheltens (1992) evalúa el grado de atrofia a nivel cortical en la región medial del lóbulo temporal; la cual es un signo claro en el caso de EA pero que se mantienen normal en el caso de controles sanos (Tabla 7) (Valderrama, 2007). En adultos menores de 75 años, un puntaje mayor o igual a 2 es considerado anormal, mientras que en mayores de 75 años un puntaje es anormal si es igual o mayor a 3. Si bien esta escala para la EA es altamente sensible, presenta una superposición con otras patologías neurodegenerativas como la DFT, por lo que presenta una baja especificidad, lo que impide un diagnóstico preciso.

Tabla 7. Los valores en porcentaje indican la comparación de la escala descrita por Scheltens, que diferencia el grado de atrofia cortical entre pacientes con EA, con demencia vascular, pacientes con DpCL y sujetos sanos. Recuperado de Rojas (2016).

	Presente	Ausente
Enfermedad de Alzheimer 1 (n=28)		-
Demencia vascular (n=24)	0,87	0,13
Demencia por cuerpos de Lewy (n=26)	0,62	0,38
Controles sanos (n=26)	0,04	0,96

Si bien estas escalas resultan prácticas y de fácil utilización, presentan una gran variabilidad inter-observador. A su vez, la segmentación manual de las estructuras cerebrales consiste en un método preciso pero que requiere de considerable tiempo y experiencia por parte del realizador. Debido a esto, en los últimos años, gracias a distintos programas de segmentación automática, estas mediciones se han optimizado considerablemente (Valderrama, 2007).

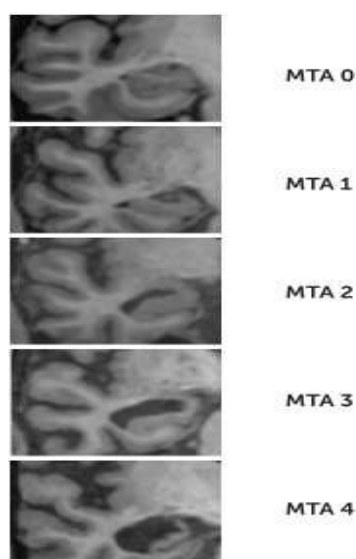


Figura 7. Se observa en imágenes de RMI la escala de atrofia del lóbulo temporal medial (MTA) descrita por Scheltens. La MTA se evalúa del 0 al 4, donde 0 indica ausencia de atrofia, y MTA 4 representa atrofia severa del hipocampo. Resulta útil para evaluar el grado de atrofia cortical en la región del lóbulo temporal media en pacientes con EA. Recuperada de Rojas (2016).

Una de las principales estructuras consideradas como biomarcador fundamental en las patologías neurodegenerativas es el hipocampo, debido a que la atrofia significativa de dicha estructura en etapas tempranas de la EA y su velocidad de progresión en el tiempo se consideran signos

distintivos de la EA. En personas saludables, la progresión de la atrofia hipocampal se calcula en torno al 1,41% anual, mientras que en pacientes con EA asciende al 4,66% anual (Valderrama, 2007). Otros estudios indican una reducción de entre el 15-30% en el volumen del hipocampo en etapas tempranas de la EA, mientras que la fase clínica de dicha enfermedad avanza a un 15-40% (Valderrama, 2007; Rojas C. *et al.*, 2016). Por otro lado, en pacientes con DCL la atrofia hipocampal se ubica en torno al 10-15 % en comparación con sujetos sanos (Valderrama, 2007).

Otras estructuras afectadas en la EA, son la corteza entorrinal y la amígdala, ambas con un papel importante en la memoria. La corteza entorrinal conecta el hipocampo con el neocortex, mientras que la amígdala se asocia a la fijación de los recuerdos relacionados con emociones. En el caso de pacientes con DCL el grado de atrofia en la corteza entorrinal resulta una mejor variable a la hora de predecir la progresión hacia demencia por EA en comparación con la observada en hipocampo (Valderrama, 2007). Actualmente la RMI no es la prueba de elección en las fases preclínicas de la EA; sin embargo, constituye un gran aporte a la hora de poder evaluar otras posibles alteraciones estructurales causantes de trastornos neurológicos (Valderrama, 2007).

Las lesiones de sustancia blanca también se consideran causales en el desarrollo del deterioro cognitivo y la demencia. Si bien en el caso de la EA, la gran mayoría de los estudios se han enfocado en las alteraciones producto de los depósitos de A β y los ONF, las hiperintensidades de sustancia blanca obtenidas mediante RMI constituyen en sí mismo una característica fundamental de la patología (Rojas C. *et al.*, 2016). Por tal motivo, se han propuesto distintas escalas que permiten evaluar el tamaño, distribución y cantidad de lesiones de sustancia blanca en el envejecimiento y en la demencia. En la Tabla 8 se observa una propuesta por Fazekas (Rojas *et al.*, 2016) que puede utilizarse para evaluaciones de rutina.

Tabla 8. Escala de evaluación visual de hiperintensidades de sustancia blanca. El puntaje es asignado en función del grado de lesiones de sustancia blanca. Recuperado de Rojas (2016).

Puntaje	Característica
0	Ninguna lesión
1	Lesiones punteadas múltiples
2	Comienzo de confluencia de lesiones (puentes)
3	Lesiones grandes confluentes

En este caso, una puntuación de 1 puede aún ser considerada normal en pacientes debajo de los 65 años, pero se la considera con seguridad en mayores de 65 años. El puntaje de 2 es considerado anormal debajo de los 70 años, y un puntaje de 3 se considera siempre como anormal e indica un mal pronóstico en la evolución de la enfermedad.

Para el diagnóstico diferencial de la demencia, suelen utilizarse escalas más complejas de cambios de sustancia blanca. En la Tabla 9 se observa una escala de evaluación de los cambios de sustancia blanca cortical relacionados a la edad.

Tabla 9. Escala de evaluación de cambios de sustancia blanca relacionadas a la edad (ARWMC). Los cambios de sustancia blanca en RMI se definen como zonas hiperintensas de + de 5 mm en T2. Recuperado de Rojas (2016).

Puntaje	Lesiones de sustancia blanca
0	Sin lesiones (incluyendo bandas bien definidas simétricas)
1	Lesiones focales
2	Comienzo de confluencia de lesiones
3	Compromiso difuso de la región completa/con o sin compromiso de las fibras en U.
Puntaje	Lesiones de ganglios basales
0	Sin lesiones
1	Una lesión focal (- de 5mm)
2	Más de una lesión focal
3	Lesiones confluentes

Harper y colaboradores han encontrado evidencia que respalda firmemente el uso de escalas visuales como herramienta diagnóstica (Harper *et al.*, 2016). Los autores demostraron que seis de las escalas más utilizadas en el estudio de las diferentes demencias fueron validadas por su precisión para distinguir grupos patológicos y controles, así como entre los diferentes tipos de demencia. Dichas escalas mostraron resultados comparables en cuanto a la precisión con los arrojados por estudios previos con otros biomarcadores (Harper *et al.*, 2016).

En el año 2011, Ferreira y colaboradores realizaron una revisión sistemática y metanálisis donde encontraron que el déficit en la sustancia gris constituye un marcador consistente en la RMI inicial de pacientes que luego padecerán la EA. A su vez, concluyeron que el biomarcador neuroestructural de mayor fiabilidad para lograr predecir la progresión de DCL a EA es la atrofia del lóbulo temporal medial izquierdo; en especial la región del hipocampo y la circunvolución parahipocampal (Ferreira *et al.*, 2011).

2.1.1.A Volumetría cerebral

La volumetría cerebral consiste en una técnica de procesamiento semiautomático a partir de una imagen de RMI en T1, mediante la que se obtiene una segmentación y la volumetría de las estructuras corticales y subcorticales. El FreeSurfer, uno de los programas de mayor utilización en la actualidad para dicho proceso, permite luego de una o más tomas volumétricas determinar de forma automática el volumen cortical, el volumen de sustancia blanca, de las estructuras subcorticales y del espesor cortical entre otros datos. En la figura 8, extraída de Rojas (2016) se puede observar un corte coronal en un sujeto sin patología, donde las distintas coloraciones delimitan estructuras diferentes.

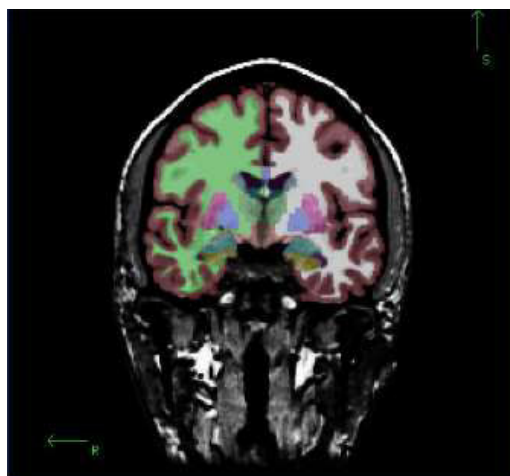


Figura 8. Se observa un corte coronal de un sujeto sano en el que se muestra la segmentación obtenida mediante el programa FreeSurfer. Cada color corresponde a una estructura diferente. Recuperada de Rojas (2016).

La Serie de Estudios de Imágenes de Acceso Abierto (OASIS, por sus siglas en inglés, Open Access Series of Imaging Studie) proporciona conjuntos de datos de imágenes por RMI que están disponibles para su estudio y análisis. El conjunto de datos iniciales abarca una colección transversal de 416 individuos, hombres y mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y los 96 años (Marcus *et al.*, 2007). A partir de las imágenes de los individuos sin patologías de esta base de datos, se han desarrollado curvas de normalidad de distintas estructuras cerebrales en relación con la edad. En la misma línea, diversas investigaciones han establecido variaciones consideradas normales en los volúmenes de distintas estructuras corticales y subcorticales, en función de la edad en sujetos sanos (Salat *et al.*, 2004; Walhovd *et al.*, 2005; Dickerson *et al.*, 2009; Goodro *et al.*, 2012; Möller *et al.*, 2016). Dichas investigaciones también han determinado el grado de adelgazamiento cortical en función de la edad tanto en hombres como en mujeres, encontrando resultados similares. Existe consenso en que el adelgazamiento cortical global comienza a partir de la mediana edad; siendo más evidente en la corteza prefrontal, así como en las regiones temporal y parahipocampal (Salat *et al.*, 2004; Walhovd *et al.*, 2005; Dickerson *et al.*, 2009; Goodro *et al.*, 2012; Möller *et al.*, 2016).

Salat y colaboradores evaluaron el espesor cortical en 106 individuos sanos de entre 18 y 93 años de edad (Salat *et al.*, 2004). Encontraron que el adelgazamiento cortical global era normal en la mediana edad, y que la atrofia prominente de la corteza prefrontal, así como el leve adelgazamiento temporal y parahipocampal observados, correlacionaban con estudios anteriores que demostraban que el adelgazamiento cortical comienza en la mediana edad y se expande por regiones con diferentes grados de prominencia, predominando la corteza primaria y la de asociación (Salat *et al.*, 2004).

Walhovd y colaboradores (Walhovd *et al.*, 2005) evaluaron 17 estructuras subcorticales de más de 800 sujetos sanos y concluyeron que todas, a excepción del tronco encefálico, varían su volumen

en función de la edad, siendo la corteza, el núcleo pálido, putamen y el núcleo accumbens los que más variación presentan.

Estos estudios volumétricos permiten distinguir entre el adelgazamiento considerado normal en función de la edad y el que se produce en patologías como la EA. Estudios actuales arrojan como conclusión que, en sujetos considerados normal, la tasa de disminución del volumen cerebral oscila entre el 0,4 y el 0,5 % anual, mientras que la misma en pacientes con EA implica una reducción del 1% anual (Rojas C. et al., 2016).

Por otro lado, los estudios volumétricos a partir de la RMI permiten diferenciar patologías con síntomas muy similares como la EA y la DFT. Los pacientes con EA presentan una corteza más delgada en el lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital bilateral en comparación con los individuos que no cursan con dicha patología; mientras que los pacientes con DFT presentan una corteza más delgada que los sujetos sanos en las regiones frontales y temporales bilaterales, y un adelgazamiento en regiones parietales inferiores y cíngulo posterior. Por otro lado, los pacientes con EA tienen una corteza más delgada en regiones parietales y precúneo en comparación con los pacientes con DFT. El grado de lesión y de deterioro cognitivo en pacientes con EA presenta una correlación negativa con el espesor cortical en lóbulos frontales, parietales y temporales; correlación que no se produce en pacientes con DFT. Debido a esto, los estudios volumétricos resultan muy valiosos a la hora de distinguir entre EA y DFT; permitiendo mejorar la distinción que surge de la utilización de otros test como el Mini-Mental Test (Rojas C. et al., 2016).

Karas y colaboradores encontraron que el DCL es una fase prodrómica de la EA, y analizaron patrones de pérdida de sustancia gris cortical para examinar las características del DCL y poder determinar la diferencia con la EA (Karas *et al.*, 2004). En dicho estudio, encontraron que los pacientes con EA presentan volúmenes medios de sustancia gris significativamente más bajos en comparación con grupos controles, mientras que el grupo con DCL se encontró en un punto intermedio entre el grupo control y el grupo con EA. Análisis de morfometría basada en voxels evidenció que los sujetos con DCL presentaban reducciones de materia gris significativas en el lóbulo temporal medial, la ínsula y el tálamo en comparación con los sujetos ancianos normales del grupo control. En contraposición, al comparar con los sujetos del grupo con EA, el grupo con DCL tenía mayor porcentaje de sustancia gris en las áreas de asociación parietal, en cíngulo posterior y cíngulo anterior. Este estudio permite predecir la progresión de DCL a EA analizando la reducción del volumen de sustancia gris en el hipocampo y en el parahipocampo; y la presencia difusa de pérdida cortical propia de la EA (Karas *et al.*, 2004).

2.1.1.B DTI - Difusión por RMI

Las técnicas de imagen por tensor de difusión (DTI, diffusion tensor imaging, por sus siglas en inglés) que utilizan la característica de la difusión microscópica del agua anisotrópica en el cerebro humano, permiten identificar tractos axonales de la sustancia blanca cerebral (Janeiro et al., 2019). La técnica de DTI valora la capacidad de las moléculas de agua de difundir a través de los distintos tejidos en las tres dimensiones. La difusividad media, es el promedio de los tres vectores de difusión; y la fracción de anisotropía consiste en la dirección preferente de difusión (Valderrama, 2007). Se han detectado en la EA, el deterioro de algunos tractos prototípicos de la enfermedad. En la progresión del envejecimiento normal a la EA se produce una interrupción en el fascículo

uncinado, que consiste en un tracto de sustancia blanca que conecta el sistema límbico (polo temporal, parahipocampo anterior y amígdala) con segmentos inferiores del lóbulo frontal como la corteza orbitofrontal; y en el giro cingulado, que a su vez conecta las estructuras del lóbulo temporal medial con el resto del cerebro (Janeiro et al., 2019).

En los sujetos con EA, se produce una disminución de la fracción de anisotropía mientras que la difusividad media aumenta en estructuras como el cuerpo calloso, el cíngulo posterior, el fascículo longitudinal posterior y el fornix, por una disminución en la integridad a nivel de los tractos de sustancia blanca (Valderrama, 2007). Sin embargo, aún no se ha logrado delimitar un número exacto de tractos cerebrales o regiones que se pierden como mínimo para detectar o definir la atrofia en la EA (Janeiro et al., 2019). La tabla 10 muestra los valores de sensibilidad y especificidad para clasificar a pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCL-a) y a aquellos con demencia por EA mediante las principales mediciones realizadas mediante RMI en diferentes estudios (Valderrama, 2007).

La sensibilidad hace referencia a la capacidad de la prueba para detectar correctamente la patología en aquellos sujetos que efectivamente la presentan en función del biomarcador analizado. La misma indica, la proporción de sujetos con la patología que obtienen un resultado positivo en la evaluación. Una elevada sensibilidad indica que la prueba tiene una menor probabilidad de brindar falsos negativos; es decir, de no poder detectar la presencia de la enfermedad o la condición en sujetos que efectivamente la poseen. Se calcula al dividir el número de casos realmente positivos (es decir, aquellos sujetos que presentan la condición o la patología y obtienen resultado positivo en la prueba en cuestión), entre la suma de los casos verdaderamente positivos y los falsos negativos.

La especificidad, en cambio, se refiere a la capacidad de una determinada prueba para identificar correctamente a los sujetos que no presentan la condición o patología. Indica, la proporción de sujetos sin la enfermedad que obtienen un resultado negativo en la prueba. Una elevada especificidad ofrece una menor probabilidad de que la prueba arroje falsos positivos; es decir, que indique la presencia de la condición o patología en sujetos que no la presentan. La misma se calcula al dividir el número de verdaderos negativos (personas que carecen de la condición que obtienen resultado negativo en la prueba) entre la suma de los verdaderos negativos y los falsos positivos (personas sin la patología que obtienen un resultado positivo en la evaluación). La medición visual implica la evaluación y medición basada en la observación directa de las imágenes. La medición lineal consiste en el uso de herramientas para medir distancias o diámetros directamente en las imágenes, como la distancia entre dos puntos específicos. La segmentación automática utiliza ciertos algoritmos computacionales para identificar y segmentar regiones de interés en las imágenes. La segmentación manual implica que un profesional marque de manera manual las regiones de interés en las imágenes, trazando los contornos en cada imagen valiéndose de un software específico. Recuperado de Valderrama (2007).

Tabla 10. Valores de precisión de la RMI para identificar DCL y demencia por EA.

Estructura y tipo de medición	DCL-a		Demencia tipo EA	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
Valores en % de intervalos de confianza (IC 95%)				
Lóbulo Temporal				
Medición lineal	40 (17-69)	100 (63-100)	70 (63-76)	87 (82-91)
Hipocampo				
Visual	60 (51-68)	75 (67-82)	70 (65-74)	79 (75-83)
Segmentación manual	58 (47-68)	81 (73-87)	79 (76-82)	82 (78-85)
Segmentación automática	70 (63-76)	66 (61-71)	72 (67-77)	81 (77-85)
Corteza entorrinal				
Visual	86 (56-97)	78 (54-91)	85 (49-68)	86 (81-90)
Segmentación manual	66 (56-76)	72 (61-83)	83 (78-88)	76 (70-81)
Segmentación automática	57 (49-66)	66 (59-72)	71 (64-77)	85 (79-89)
Amígdala cerebral				
Visual	NA	NA	69 (58-78)	88 (75-95)
Segmentación manual	NA	NA	79 (73-84)	77 (69-83)

2.1.2 Resonancia magnética funcional

La técnica de fMRI consiste en una técnica que refleja la perfusión de los tejidos, permitiendo el examen *in vivo* de las áreas cerebrales metabólicamente activas. La fMRI mediante resonancia magnética mide las fluctuaciones en el flujo sanguíneo en distintas regiones cerebrales, arrojando evidencia del metabolismo neural en las distintas zonas del cerebro, evidenciando una activación diferencial en función de la actividad realizada. Dicho efecto se lo denomina BOLD, blood oxygen level dependet por sus siglas en inglés (Rojas C. et al., 2016). Para esto se le pide al paciente que realice una determinada tarea o se le presenta un estímulo específico, el cual recibe el nombre de “paradigma”. Existen 3 paradigmas diferentes: el de “bloques” útil para tareas o eventos repetitivos o sistemáticos; el “relacionado a eventos” que tienen una duración variable próxima a la que se producen en la vida diaria en el mundo real; o el “combinado”. La fMRI sirve tanto para ubicar con precisión las áreas elocuentes en la planeación quirúrgica, paradigmas cognitivos en diversas patologías como EA, y para evaluar las modificaciones que se producen por la edad (Rojas C. et al., 2016). En la figura 9 (Rojas C. et al., 2016) se observa un corte coronal del cerebro, mediante el

cual se pudo analizar la conectividad funcional de cada hipocampo. Se observa la alta conectividad de los hipocampos.

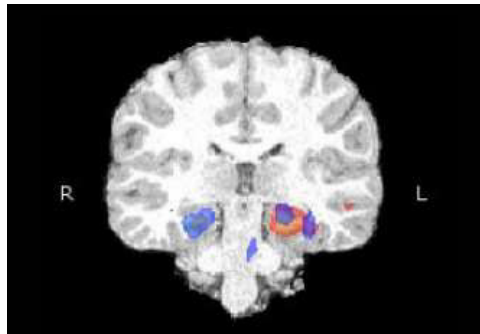


Figura 9. Corte coronal en cual se evidencia la conectividad funcional de cada hipocampo. Recuperada de Rojas (2016).

Las distintas regiones cerebrales correlacionadas funcionalmente presentan variaciones sincrónicas en función del nivel de oxigenación sanguíneo a partir de una determinada tarea presentada (Allen et al., 2007). Esta técnica ha permitido crear imágenes de conectividad funcional y se ha utilizado para demostrar la conexión existente entre regiones de los distintos hemisferios cerebrales; y entre regiones relacionadas funcionalmente dentro del mismo hemisferio. En la figura 10 se observa la activación de diferentes regiones en función de la actividad propuesta.

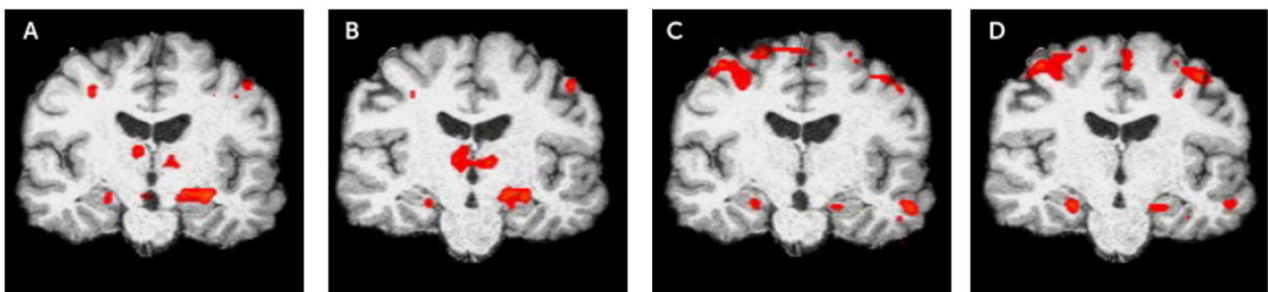


Figura 10. Ejemplos de fMRI en donde se le solicitan al paciente distintas actividades para visualizar las distintas activaciones corticales. En A y B se muestra la activaciones relacionada a la codificación de memoria que ocurre al mostrarle imágenes solicitándole al paciente que las memorice. En C y D se observa la activación acontecida a la evocación de la memoria en la cual se le muestran imágenes al sujeto y se le solicita que intente recordarlas. En A y D se produce la activación de ambos hipocampos. Recuperada de Rojas (2016).

En la misma línea, Yeo y colaboradores evidenciaron la existencia de distintas redes funcionales del cerebro (ver Figura 11), las cuales, aunque separadas entre sí, funcionan de manera sincrónica (Thomas Yeo *et al.*, 2011). De estas siete, la red neuronal por defecto cobra relevancia en su vínculo con la EA (Seoane *et al.*, 2024). Esto se debe a que en la EA se observa una disrupción en la red neuronal por defecto. Dicha red se encuentra activa en estados de reposo y se la asocia con la memoria episódica y la teoría de la mente, entre otras funciones. La misma abarca regiones como

la corteza prefrontal medial, el hipocampo, precúneo y corteza parietal inferior (Gili *et al.*, 2011; Rojas C. *et al.*, 2016). En definitiva, la fMRI puede utilizarse para visualizar la disfunción de las distintas redes neuronales ante diversas patologías (Allen *et al.*, 2007).

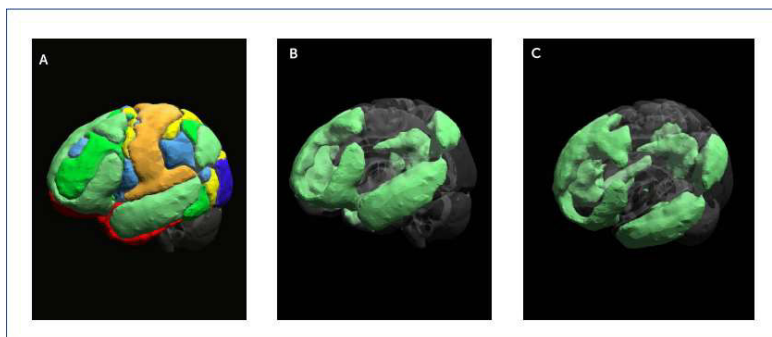


Figura 11. Se observan distintas redes neuronales. En la imagen A se visualizan las siete redes de conectividad funcional publicadas por Yeo (Yeo *et al.*, 2011). En B y C se visualiza la red neuronal por defecto desde distintas perspectivas. Estas imágenes recuperadas de Rojas (2016) se generaron mediante el programa IbraiN.

Distintos estudios evidencian que, en pacientes con EA, disminuye la efectividad en el sistema de memoria en el lóbulo temporal medial, en comparación con sujetos controles sanos; evidenciando que los sujetos sanos presentan mayor activación tanto en hipocampo izquierdo como en el giro hipocampal que los pacientes con EA (Rojas C. *et al.*, 2016).

Rombouts y colaboradores analizaron la activación de la corteza frontal en pacientes con DFT y en pacientes con EA temprana. Encontraron que la red de memoria de trabajo que se activa en pacientes con DFT y en EA, e incluye los lóbulos frontales, el tálamo y parietal. La activación de la corteza frontal y parietal, como se esperaba, disminuye elocuentemente en la DFT, siendo una gran diferencia con respecto a pacientes que presentan EA. Por tanto, la merma en la activación funcional en regiones frontales en DFT implica que la fMRI podría identificar dicha patología en el caso que primeramente la RMI arroje resultados normales (Rombouts *et al.*, 2003).

Gili y colaboradores encontraron evidencia de que la pérdida de conectividad funcional que afecta la red neuronal por defecto como la corteza cingulada posterior antecede a la pérdida de sustancia gris en la EA. En dicho estudio encontraron que la pérdida sustancia gris en la corteza cingulada posterior acompaña la conversión de DCL a EA (Gili *et al.*, 2011). La interrupción funcional de la conectividad de la red neuronal por defecto evaluada a través de fMRI, podría constituir un biomarcador de la EA; como así también, según lo indican diversos estudios, la desconexión en la corteza prefrontal medial y en el hipocampo, parecen ser característicos de la EA (Janeiro *et al.*, 2019). Sin embargo, la imposibilidad de establecer un valor límite para las alteraciones, a causa de falta de evidencia directa, no permite realizar un diagnóstico preciso de pacientes con EA.

Sorg y colaboradores analizaron las modificaciones en la conectividad y los cambios estructurales que presentaban pacientes con DCL. En dicho estudio, participaron 15 sujetos control sanos, de 68 años de promedio, y 23 pacientes con EA diagnosticada y 69 años como edad promedio. Los investigadores encontraron una conectividad disminuida en los pacientes con DCL en regiones específicas de la red neuronal por defecto y en la red de atención ejecutiva, mientras que en los

controles sanos se observaba una activa conectividad en ambos hipocampos y en el cíngulo posterior de la red neuronal por defecto. Otros estudios obtienen conclusiones similares en pacientes con EA y controles sanos, donde se evidencia que la conectividad hipocampal bilateral se encuentra disminuida en los pacientes con EA y lo mismo ocurre en la corteza cingulada posterior (Sorg *et al.*, 2007; Graner *et al.*, 2013; Tapia-Rojas *et al.*, 2016).

2.1.3 PET amiloide

La PET es una técnica de evaluación funcional y molecular que utiliza una pequeña dosis de radiación para producir imágenes de los tejidos al administrar al paciente una sustancia radiactiva, conocida como radiotrazador o radiofármaco. Dichos fármacos cargados con un átomo radioactivo emisor de positrones permiten visualizar la distribución del compuesto dentro del organismo gracias a la emisión de energía en la forma de fotones y de esta manera posibilita visualizar la distribución encefálica de un determinado radiotrazador. Gracias a la detección simultánea de dichos fotones, de misma energía y dirección opuesta, es plausible identificar la línea a lo largo de la cual se emitieron y localizar de forma precisa la zona de acumulación del radiofármaco en la neuroimagen. Existen distintos radiotrazadores, algunos se consideran marcadores del metabolismo o perfusión (sea glucosa u oxígeno), otros de neuroreceptores (benzodiazepinas, dopamina o GABA), o de otras moléculas asociadas a distintas patologías (como la proteína A β y la proteína tau). Cada radiotrazador es ligado a un determinado isótopo emisor de positrones, lo que posibilita la observación de su distribución particular en el cerebro (Rojas C. *et al.*, 2016). Una vez administrado al paciente, se espera un tiempo mientras el radiotrazador se distribuye por las distintas regiones del cerebro y se une a ciertas moléculas específicas del cerebro, como las placas seniles o los ONF, ambos asociados a la EA. Luego el escáner PET detecta la radiación emitida por el radiotrazador, y la misma es convertida en imágenes tridimensionales. Estas imágenes pueden evidenciar acumulación anormal de radiotrazador en distintas regiones corticales, lo que indica la presencia de placas seniles, u ONF, y otros cambios metabólicos asociados a la demencia por EA. Estas imágenes pueden ser útiles para el diagnóstico precoz de la EA y otras formas de demencia, como así también para evaluar la progresión de la enfermedad en el tiempo, incluso décadas antes de que se manifiesten los síntomas (Petersen *et al.*, 2010). La PET es de los estudios de mayor utilización en la actualidad y es uno de los estudios de mayor validez en el diagnóstico de la EA gracias a que posibilita la detección de las alteraciones fisiopatológicas propias de la enfermedad que ni los estudios por rayos X, ni el ultrasonido, ni la RMI posibilitan (Petersen *et al.*, 2010).

Sin embargo, constituye una técnica diagnóstica muy costosa y que requiere el acceso por parte del paciente a centros especializados. Asimismo, la PET por sí misma, no proporciona un diagnóstico definitivo de la EA, sino que debe complementarse con otros métodos diagnóstico y la correspondiente evaluación clínica, debido a que dichas proteinopatías se encuentran en otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson. A su vez, en adultos mayores es común la coexistencia de múltiples patologías cerebrales, como placas seniles, ONF y patologías vasculares. Las dos patologías distintivas de la EA, el agregado de placas A β y los depósitos de tau, se encuentran comúnmente en la autopsia de adultos mayores clínicamente normales y en otras patologías como la angiopatía cerebral amiloide y la DpCL, aunque en estos casos varía la

distribución de su retención. Todo esto puede dificultar la interpretación de los hallazgos con PET, y requiere una complementación con la historia clínica, análisis de líquido cefalorraquídeo y una evaluación cognitiva. Además, la presencia de ciertos cambios cerebrales asociados a la demencia, no siempre correlacionan linealmente con los síntomas observados en la evaluación clínica. Algunos sujetos con carga amiloide significativa no evidencian síntomas cognitivos, mientras que otros sin carga amiloide pueden presentar sintomatología.

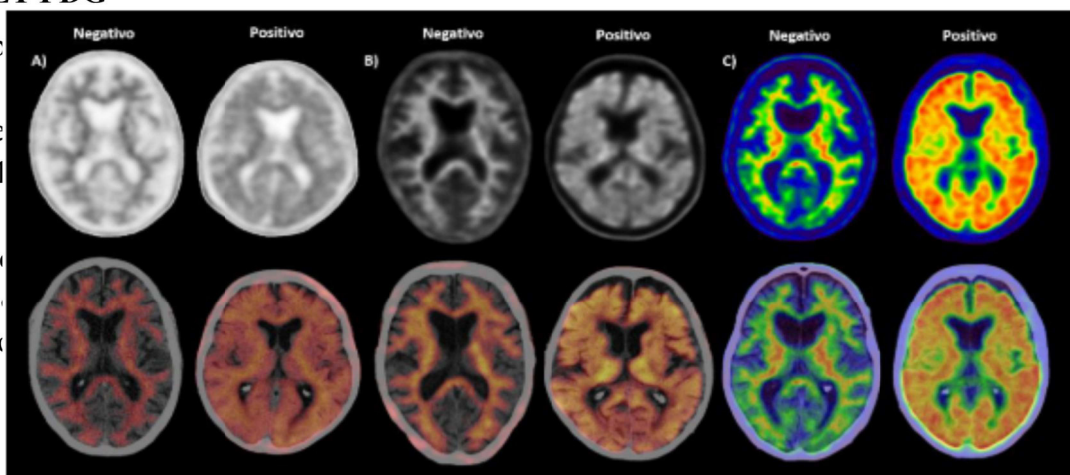
Investigaciones relacionadas al mapeo de A β cerebral indican que ciertas áreas de la corteza tienen mayor predisposición a acumular placas A β , incluso en individuos sin demencia. Palmqvist y colaboradores demostraron que la acumulación de A β comienza preferentemente en la corteza, en la región del precúneo, en la región medial de la corteza orbitofrontal y en la zona del giro cingulado posterior, es decir, varias de las regiones centrales de la red neuronal por defecto. Dicho estudio sugiere que la acumulación de A β comienza preferentemente en ciertas áreas de la red neuronal por defecto en la EA pre-sintomática y afectan tempranamente la conectividad cerebral (Palmqvist *et al.*, 2017).

Actualmente se cuenta con distintos radiotrazadores que posibilitan visualizar los depósitos A β mediante estudios de PET. Dichos radiotrazadores se vinculan a formas fibrilares insolubles de A β 40 y A β 42 que son los componentes principales de las placas seniles y de los depósitos cerebrales vasculares. Los radiotrazadores presentan una retención mayor a nivel cerebral en sujetos con EA en comparación a los sujetos sanos, dándose prioritariamente en la corteza frontal, parietal, precúneo, cíngulo, cuerpo estriado y la corteza temporal lateral de manera más temprana. El patrón de dicha retención es similar al que se han encontrado en distintos estudios *post mortem*, en los que se ve primeramente afectada la corteza orbitofrontal, la región temporal inferior, el giro cingular y precúneo; para luego, tardíamente, afectar el resto de corteza prefrontal y ocupar la región temporal lateral y la parietal. Distintos estudios mencionan tiempos de acumulación desde 10 a 25 años antes de que los síntomas clínicos aparezcan (Valderrama, 2007). Los estudios de PET se interpretan de manera visual y posibilitan un análisis cuantitativo vóxel a vóxel que permite detectar con precisión las áreas alteradas mediante distintos programas (Rojas C. *et al.*, 2016).

La sensibilidad del estudio PET de amiloide para lograr identificar pacientes con EA se considera muy alta (Valderrama, 2007). La PET para obtener imágenes de los tejidos neurales con placas seniles utiliza un análogo radioactivo de la tioflavina T, el compuesto B de Pittsburgh marcado con 11C (11C-PIB), que permite mensurar cuantitativamente los depósitos de A β . Un estudio de Shuo Zhang y colaboradores evidenció una sensibilidad alta y gran especificidad en el estudio de PET con 11C-PIB para la EA. En dicho estudio se encontró que por cada 100 exploraciones con 11C-PIB, solo un paciente con resultado negativo progresaría a la EA; mientras que 28 con un resultado positivo no progresaría a la EA (Zhang *et al.*, 2013). Su corta vida media, de apenas 20 minutos, y su elevado costo, ha provocado en los últimos años que la atención se centre en otro tipo de compuestos radioactivos a base de flúor, como el 18F-Florebetran (ver más adelante PET FDG) (Valderrama, 2007). En la figura 12 se muestran ejemplos de estudios con radiotrazadores PET para el depósito cerebral de A β , y la fusión de la misma con el estudio de tomografía computarizada.

2.1.4 PET FDG

El cerebro
25% de
hematoe
(GLUT1
glucosa
activada
reposo
consumo



ente el
barrera
tipo 1
ora de
de la
sial de
levado

Figura 12. Imágenes de PET con fusión de tomografía computarizada. En la primera fila se observan imágenes con PET con las escalas de color propias para cada radiotrazador. A)18-F-Florbetapir B)18F-Florbetaben C)18-F Flutemetamol. En la segunda fila, se observan las imágenes de fusión con el estudio radiológico de tomografía computarizada. En todos los casos se visualizan las diferencias entre positivo y negativo. Recuperada de Valderrama (2007).

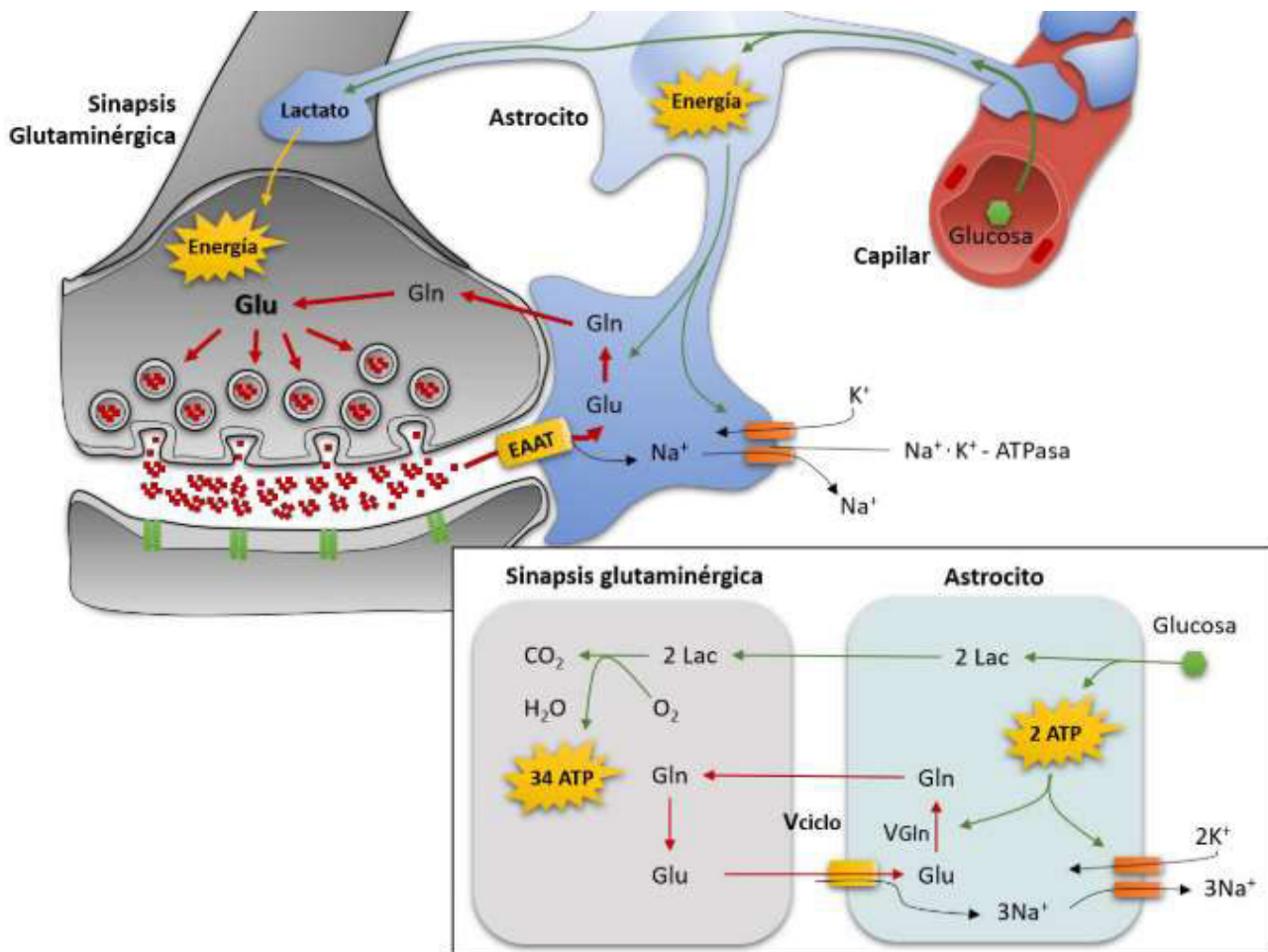


Figura 13. Mecanismo mediante el cual el consumo de glucosa se encuentra asociado a la actividad sináptica. Se observa como en la sinapsis glutaminérgicas, el glutamato despolariza a las neuronas actuando sobre receptores específicos. Una vez finalizada la acción excitatoria, el glutamato es reutilizado mediante un sistema de receptación, localizado principalmente en los astrocitos y mediado por canales de Na^+ . El aumento de la concentración de Na^+ intracelular estimula la activación de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, que obtiene su energía a partir de la glucólisis que, además, genera lactato, el cual también puede ser utilizado como fuente de energía por las neuronas. Glu: Glutamato, Gln: Glutamina, ATP: Adenosintrifosfato, Lac: Lactato Vciclo: ciclo de conversión de glutamato a glutamina en el astrocito. EAAT: Transportador de glutamato tipo 1 y 2. Recuperada de Valderrama (2007).

La PET FDG permite estudiar las modificaciones metabólicas propias de la neurodegeneración de la EA, que son posibles de detectar años antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. En la EA se observa una disminución del metabolismo en las regiones afectadas como se observa en la figura 14, en la que se comparan zonas de hipometabolismo en función de una base de datos constituida por sujetos normales (Valderrama, 2007).

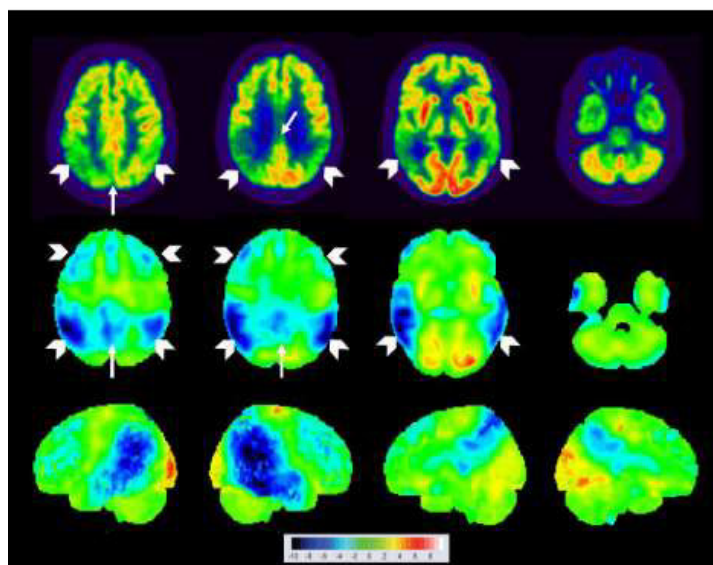


Figura 14. Patrón de hipometabolismo observado en la enfermedad de Alzheimer. Línea superior: cortes tomográficos en el plano axial donde se indica con flechas blancas las áreas de hipometabolismo cerebral típicas de la EA. Línea media: representación del grado de hipometabolismo en los mismos cortes tomográficos al comparar con una base de datos de sujetos normales. Las diferencias se muestran mediante una escala de color que representa el número de desviaciones estándar, correspondiendo los tonos azules a las áreas con disminución de la actividad metabólica. En la línea inferior, se representa mediante una proyección 3D-SSP el patrón de hipometabolismo identificado en los cortes tomográficos. De izquierda a derecha: el plano lateral izquierdo, el lateral derecho, el medial derecho y el medial izquierdo. Se aprecia también la afectación típica temporo-parietal bilateral, de cíngulo posterior y precúneo, al igual que, frontal leve en ambos hemisferios. Recuperada de Valderrama (2007).

Con el fin de facilitar el acceso a una mayor población, se han desarrollado marcadores con 18-F, que presenta como principal virtud una vida media de 110 minutos, lo que facilita el estudio. La Fluordesoxiglucosa, un compuesto similar a la glucosa, marcada con flúor-18, es captado principalmente por células cuyo metabolismo es elevado, lo que permite visualizar las zonas del cerebro en función del metabolismo glucolítico, posibilitando así diagnosticar y seguir el curso de las patologías neurodegenerativas. Debido a esto, en la actualidad los compuestos fluorados más utilizados son el 18F-Florbetapir, 18-F-Florbetaben y el 18F-Flutemetamol (Janeiro et al., 2019). De esta manera se vuelve plausible mapear el metabolismo de la glucosa en el tejido cerebral, logrando identificar la actividad metabólica, posibilitando mensurar, a partir de la misma, disfunciones metabólicas en ciertas regiones del cerebro, las cuales pueden tener origen tanto neuronal como glial; cada vez más relevantes desde el punto de vista de la fisiopatología de la EA. A su vez, las zonas en las que se produce el hipometabolismo permiten diferenciar entre el envejecimiento normal y los distintos síndromes propios de la EA. El PET FDG permite valorar el consumo de glucosa en la corteza cerebral y en los núcleos de la base pudiendo de esta manera inferir el consumo metabólico. El mismo, en sujetos sanos, suele ser alto, simétrico, con relativa homogeneidad entre las diferentes zonas, y suele resultar invariable entre jóvenes adultos y adultos mayores sanos (ver Figura 15) (Rojas C. et al., 2016).

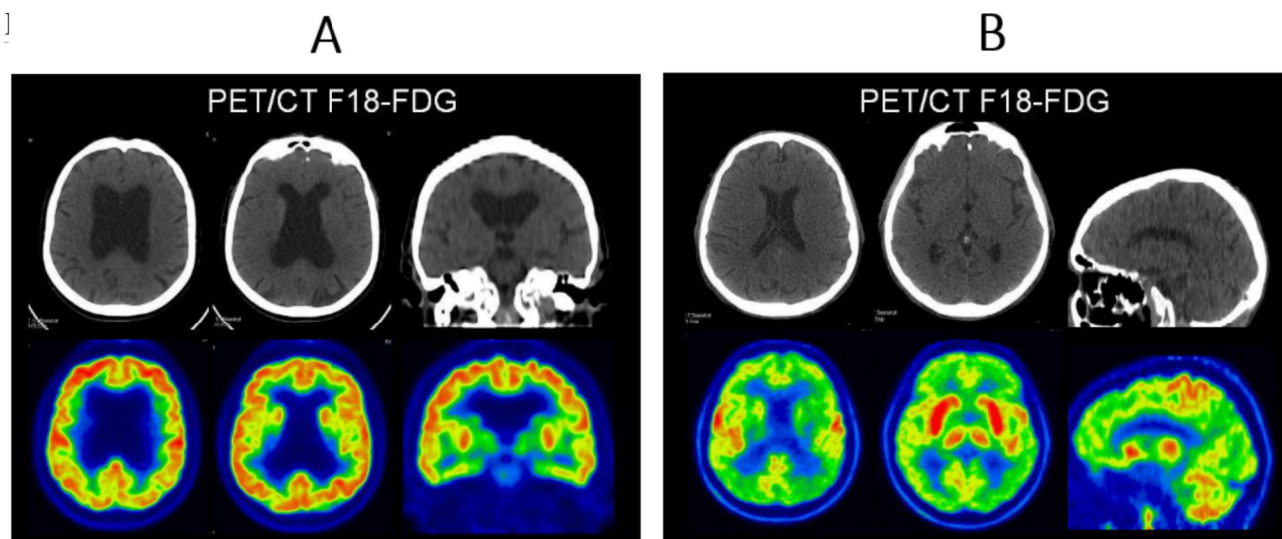


Figura 15. Se observa un PET/CT normal de un adulto sano (A) en comparación con un PET/CT de un paciente con EA (B). En A se observa con una distribución homogénea de Fluordesoxiglucosa, marcada con flúor-18 en corteza núcleos de la base. Mientras que, en B, se observa un PET/CT en un paciente con EA, en el que se visualiza un marcado hipometabolismo parietotemporal, de cíngulo posterior y frontal bilateral, con respecto relativo del área pre y postcentral. Recuperada de Rojas (2016).

Los estudios de PET con Fluordesoxiglucosa, marcada con flúor-18, suelen utilizarse para el diagnóstico precoz y la diferenciación entre el deterioro cognitivo y demencias; y se han establecido patrones prototípicos de alteraciones metabólicas en función de cada patología.

En el DCL, que como se ha explicado en el Capítulo 1, consiste en diversas sintomatologías, de las cuales algunas responderán al tratamiento con buen pronóstico y otras progresarán a demencia por EA. La PET con Fluordesoxiglucosa, marcada con flúor-18, posibilita diferenciar grupos de riesgo de acuerdo a la alteración metabólica que presenten. Se calcula que un 10-15% de los pacientes con DCL desarrollarán demencia por EA cada año (Rojas C. et al., 2016).

Una PET con resultado normal indica poco probable la progresión a EA a corto o mediano plazo, mientras que una PET que presente hipocaptación bilateral en la corteza parietotemporal y en la región del cíngulo posterior se estiman como en etapa prodrómica de la EA (Rojas C. et al., 2016). Los estudios con PET-FDG en la EA evidencian un patrón característico de hipometabolismo en la corteza temporoparietal lateral, el precúneo y en la región posterior de la circunvolución del cíngulo, como también así en la región temporal media. Hasta no alcanzar las fases tardías de la enfermedad, los lóbulos frontales no se ven afectados, como tampoco los núcleos basales y la corteza primaria hasta fases muy tardías o en la expresión de fenotipos atípicos poco frecuentes. En el comienzo de la EA, en sus fases más precoces, el hipometabolismo de la región posterior de la circunvolución del cíngulo constituye el signo más fiable; sin embargo, también se observan algunas modificaciones pequeñas en otras localizaciones como se observa en la Figura 15. Se considera que dichos cambios funcionales se producen con antelación a la pérdida de volumen; sin embargo, algunos estudios recientes manifiestan una contradicción con lo anterior, evidenciando que ambas alteraciones se producen al mismo tiempo (Rojas C. et al., 2016; Álvarez-Linera Prado y Jiménez-Huete, 2019).

En el caso del envejecimiento normal, el hipometabolismo no sigue un patrón específico; en cambio, en la EA de inicio temprano, el hipometabolismo se encuentra fuertemente correlacionado con la acumulación de tau; y su distribución predomina en el lóbulo parietal medial y lóbulo temporal medial en la EA de inicio tardío. En el caso de la EA hereditaria, que consiste en una forma de demencia causada por mutaciones genéticas hereditarias poco frecuentes, el hipometabolismo comienza en el lóbulo temporal medial antes del inicio de los primeros síntomas de la EA, y luego se extiende a la corteza parietal lateral. El hipometabolismo se vuelve muy marcado con el avance de la enfermedad y conlleva un patrón topográfico característico que implica a la corteza temporal medial y al giro cingulado posterior. Sin embargo, aún no se ha establecido el grado mínimo y una localización definida del hipometabolismo para poder delimitarlo como valor fiable en el diagnóstico de la EA (Janeiro et al., 2019).

En un estudio realizado por Hoffman y colaboradores (Hoffman *et al.*, 2000) en el que estudiaron la capacidad de diagnóstico de la PET-FDG en pacientes con demencia por EA con confirmación fisiopatológica en cada uno de ellos, evaluaron el patrón clásico de hipometabolismo temporo-parietal bilateral, únicamente de manera cualitativa, y obtuvieron una sensibilidad del 93% y una especificidad del 63% para el diagnóstico de EA (Hoffman *et al.*, 2000). Otros estudios, utilizando el mismo método con PET con fluordesoxiglucosa, marcada con flúor-18, lograron diferenciar pacientes con EA de pacientes con DFT con una eficiencia del 90% (Rojas C. et al., 2016).

Una de las principales limitaciones que presenta el uso del FDG es que su aplicación se restringe a procesos anátomo-patológicos relacionados con el metabolismo glucolítico. Debido a esta restricción, es crucial disponer de radiofármacos adicionales para estudiar otros procesos fisiológicos de gran interés que no están vinculados al metabolismo glucolítico.

2.1.5. PET tau

La PET tau es considerada uno de los principales biomarcadores de la EA, y su gran relevancia radica en la posibilidad de detectar *in vivo* la presencia de la proteína tau fosforilada, componente esencial de los ONF, y así determinar sus depósitos y progresión.

En pacientes con EA se observan mayores niveles de retención de trazadores de tau en distintas regiones cerebrales, preponderantemente en las regiones del lóbulo temporal medial, temporal lateral inferior, el surco parietal lateral y el giro cingulado posterior (Janeiro et al., 2019). En los estadios iniciales de la enfermedad, se afectan principalmente la corteza temporal medial y, recién al progresar la enfermedad, se afectan la corteza temporal inferior y lateral. Posteriormente se ven afectadas también la corteza de asociación temporo-parietal, el precúneo y el cíngulo posterior. Para finalmente en los estadios más avanzados de la EA visualizarse un compromiso cortical general con relativa conservación de las áreas motoras primarias (Rojas C. et al., 2016).

En la EA de inicio temprano, se produce una retención cortical mayor que en el caso de los sujetos con EA de inicio tardío. Los pacientes portadores del alelo E4 de la APOE presentan menor retención a nivel occipital y parietal, pero mayor en la corteza entorrinal, en comparación con los sujetos que no son portadores (Rojas C. et al., 2016).

En el caso del DCL el patrón de retención es similar al de los sujetos con EA, pero con menor intensidad de captación. En sujetos sanos la captación se produce en la zona de la corteza temporal

medial. Todo esto arroja como resultado que los sujetos sanos, los pacientes con DCL y los pacientes con demencia por EA presentan retención al evaluar mediante PET-tau en la zona de la corteza temporal media, pero con diferencias de intensidades en cada caso (Rojas C. et al., 2016).

Si bien existe una clara relación entre los depósitos de A β amiloide y la proteína tau en el cerebro, evidenciadas por estudios de PET y por el grado de deterioro cognitivo, aún no se logra evidencia suficiente para incorporar este tipo de estudio en las evaluaciones rutinarias de pacientes, y poder considerarlo un estudio diagnóstico de EA. En la actualidad se están utilizando radiotrazadores de segunda generación, sin embargo, no se han establecido hasta el momento un valor de referencia con alta fiabilidad para posibilitar el diagnóstico de EA mediante el estudio de PET tau de manera exclusiva (Rojas C. *et al.*, 2016; Janeiro *et al.*, 2019). Tanto la forma fosforilada de tau como la tau total son considerados como los biomarcadores de mayor respaldo a la hora de distinguir a los pacientes con EA de aquellos que padecen DCL (Janeiro et al., 2019).

2.2 Biomarcadores en líquido cefalorraquídeo

El LCR al estar en contacto directo con el cerebro posibilita el reflejo directo de los procesos metabólicos que acontecen en el mismo, resultando así, muy útil para el diagnóstico de la EA. La gran ventaja de los biomarcadores del LCR y el motivo por el que despiertan tanto interés en la actualidad, consiste en que muestran una mayor correlación con los resultados de la PET realizada con 11C-PIB, logrando a su vez, un mayor valor predictivo. En la actualidad se emplean para el diagnóstico de la EA principalmente tres biomarcadores en el LCR: A β 42, T-tau y P-tau (Valderrama, 2007).

Los pacientes con EA muestran menores niveles de A β 42 en el LCR que los sujetos sanos debido a los depósitos de amiloide cortical depositados en forma de placas seniles. En cambio, en plasma, los niveles de A β 42 no evidencian dicha asociación. Diferentes estudios actuales han demostrado una asociación entre los niveles bajos de A β 40 y la EA; sin embargo, su pequeño efecto de tamaño limita su utilización en el diagnóstico de la enfermedad (Valderrama, 2007).

La proteína tau, por su parte, se considera en función de su concentración como un indicio de daño neuronal agudo, y suele observarse en procesos tales como traumatismos de cráneo severos, infartos cerebrales y encefalitis (Janeiro et al., 2019). La medición de P-tau se considera un reflejo de la formación de ONF, que suele aparecer tanto en el estado prodrómico de la EA como en la fase de demencia. Diferentes investigaciones han aceptado como biomarcadores a T-tau y P-tau, debido a que muestran una correlación con problemas de memoria y se encuentran sobreexpresados en el LCR de los pacientes con EA. La presencia de P-tau es considerada específica de EA, lo que la convierte en un biomarcador clave a la hora de distinguir la EA de otros tipos de demencia. La pérdida de neuronas corticales podría ser la causa de la elevación de T-tau, y la elevación de P-Tau indicaría la formación de ovillos corticales (Janeiro et al., 2019).

Mediante la determinación de estos tres biomarcadores en conjunto (A β 42, T-tau y P-tau), se obtiene una gran especificidad y mayor sensibilidad, que al detectar solo uno de dichos biomarcadores. Estos últimos, pueden ser útiles a la hora de predecir el desenlace de DCL a EA. A pesar de esto, la gran variabilidad entre laboratorios, ha imposibilitado el consenso de valores

referenciales para definir los niveles elevados de T-tau y los bajos niveles de A β 42 (Valderrama, 2007).

Los valores de los distintos biomarcadores en LCF considerados como normales fluctúan entre los distintos laboratorios; sin embargo, suele haber consenso al considerar como valores patológicos una disminución del 50% en la concentración de A β 42; y en el caso de la P-tau, se considera como indicio de una patológica subyacente al aumento por encima de 200% y de un 300% para la T-tau (Janeiro et al., 2019). En investigaciones actuales, se han encontrado que como recurso a la hora de discernir entre sujetos con EA de sujetos sanos, valores de sensibilidad del 80% y de especificidad cercanos al 82% para A β 42, mientras que para el T-tau una sensibilidad del 82% y de especificidad del 90% y para el P-tau del 80% de sensibilidad y de 83% de especificidad. Sin embargo, estos valores disminuyen mucho a la hora de discriminar entre pacientes con EA de los sujetos con DCL; los valores de T-tau se ubican en torno al 51% de sensibilidad y 90% de especificidad, mientras que en el caso de P-tau de 40% de sensibilidad y 100% especificidad (Janeiro et al., 2019).

Otro es el caso de la DpCL, donde también se encuentran niveles bajos de A β 42 en comparaciones con sujetos sanos; pero donde los niveles de T-tau y P-tau pueden ser normales o tener incrementos leves o menores a los sujetos con EA (Valderrama, 2007). De esta manera pueden servir a la hora de configurar estrategias de diagnóstico diferencial.

En el caso de la DFT los niveles de A β 42 se encuentran reducidos en comparación con sujetos sanos, pero en niveles mayores a los que presentan los sujetos con EA; mientras que tanto T-tau como P-tau se encuentran elevados con respecto a sujetos sanos, pero en menor medida que en pacientes con EA. De todas maneras, la capacidad de diagnóstico de estos biomarcadores es menor a la encontrada entre sujetos sanos y pacientes con EA. Dando como resultado en el caso de A β 42 una menor sensibilidad (próxima al 73%) y especificidad del 67%; en el caso de T-tau una sensibilidad de 79% y una especificidad de 80%; y para el P-tau una sensibilidad del 78% y una especificidad del 75% (Valderrama, 2007).

Con la intención de optimizar la precisión del diagnóstico de los biomarcadores en cuestión, en los últimos años se han diseñado ratios como el T-tau/A β 42 y el P-tau/A β 42 para diferenciar pacientes con EA y con DFT; e incluso se han utilizado péptidos de menor tamaño como el A β 32, A β 38 y A β 40; utilizando ratios como A β 42/A β 37 y A β 42/A β 38 para diferenciar entre la EA y la DpCL.

Por otro lado, se considera que la ratio A β 42/A β 40 optimiza el diagnóstico en comparación con la utilización exclusiva de la concentración de A β 42 únicamente; debido a que la inclusión del A β 40 opera como normalizador de la carga total amiloide en el cerebro; obteniendo una muy buena correlación con la positividad encontrada en estudios PET para la presencia de placas seniles. Dicha medición presenta una sensibilidad del 85% y una especificidad del 82% para discernir entre los pacientes con la EA, frente a pacientes que cursan con otro tipo de demencias (Valderrama, 2007).

En la actualidad hay un gran interés en los biomarcadores asociados a la neurodegeneración y diversos estudios han identificado novedosos y prometedores marcadores como la cadena ligera de neurofilamentos (NFL). Los NFL constituyen un componente del citoesqueleto axonal, presente principalmente en axones mielinizados de gran calibre. Al producirse daño axonal se libera al espacio extracelular, y finalmente al LCR y al plasma (Valderrama, 2007). En estudios realizados con ratones, los cambios en los niveles de NFL de los fluidos corporales se han relacionado con

daño cerebral y atrofia y en afecciones neurodegenerativas proteopáticas (Valderrama, 2007). En la EA, al producirse la degeneración axonal propia de la muerte neuronal, se produce la liberación de NFL al LCR. Por tal motivo, niveles elevados de NFL en el LCR podrían ser indicativos de daño axonal y desmielinización. Algunos estudios actuales han corroborado una significativa relación entre los niveles de NFL y la destrucción axonal propia de la EA, arrojando resultados que indican que, a mayores niveles de NFL, mayor resulta la gravedad de la enfermedad (Valderrama, 2007). Esto permitiría distinguir el DCL y la EA, en la que se produce un aumento significativo de NFL, de otras demencias, como la demencia por Parkinson, donde tal incremento no se produce. A su vez, el aumento en la edad, también se asocia a niveles elevados de NFL. De esta manera la NFL podría contribuir a mejorar la precisión en el diagnóstico de las demencias (Janeiro et al., 2019).

Por otro lado, la neurogranina es una proteína que se expresa en las espinas dendríticas de las neuronas excitatorias y que podría ser de utilidad como biomarcador en la EA. La detección de neurogranina resultaría un rasgo distintivo de la EA, debido a que no se encuentra su sobre-expresión en otras enfermedades neurodegenerativas. La misma podría ser resultado de una degeneración sináptica (Janeiro et al., 2019).

Normalmente, la neurogranina se expresa de forma abundante en las áreas corticales de asociación, sin embargo, en los sujetos con EA se aprecia una marcada disminución en el hipocampo y en la corteza frontal, que sería un reflejo de la disfunción sináptica y neuronal. Su elevada concentración en el LCR se ha asociado con la atrofia del hipocampo en los estudios de RMI y con la disminución del metabolismo cerebral en los estudios con PET-FDG. Además, parece ser exclusiva de la EA, al no evidenciarse en otras patologías neurodegenerativas (Janeiro et al., 2019).

El TREM2 constituye un receptor cerebral en células inmunitarias que se expresa en la superficie de la microglía, y se relaciona con el bienestar neuronal, se procesa proteolíticamente y se libera como fragmento soluble, conocido como sTREM2. Estudios recientes han observado una asociación entre niveles elevados de sTREM2 en el LCR y mayores niveles de T-tau y P-tau (Janeiro et al., 2019). Novedosos estudios demostraron que el TREM2, se encuentra elevado en la EA. Investigaciones actuales consideran que TREM2 no solo influye en las funciones microgliales en patologías amiloide y tau, sino que también participa en las respuestas inflamatorias y el metabolismo, solo o en colaboración con otras moléculas (Valderrama, 2007). Aunque aún no se conoce con precisión el rol de TREM2 se considera que puede jugar un rol protagónico en la transición de la microglía hemostática activada. Aún se requieren mayores investigaciones con respecto a este biomarcador, pero su desarrollo resulta prometedor.

La necesidad de realizar una punción lumbar para la obtención invasiva del LCR y las complicaciones que la misma puede acarrear conlleva serias limitaciones para el uso diagnóstico de biomarcadores en el LCR. Debido a esto se han realizado ingentes esfuerzos para descubrir y mensurar biomarcadores en sangre.

2.3 Biomarcadores en sangre

Las enfermedades neurodegenerativas progresan con lentitud y se encuentran circunscriptas a un espacio limitado por la barrera hematoencefálica, encargada de delimitar el ingreso y egreso de sustancias al SNC, lo cual complejiza la obtención de biomarcadores en sangre, ya que el intercambio de proteínas de gran tamaño se encuentra sustancialmente restringido por la barrera

hematoencefálica. El LCR es filtrado hacia el torrente sanguíneo a diario, permitiendo de esta manera un limitado flujo de péptidos que pueden detectarse en suero o plasma, entre ellos estarían las proteínas A β y tau (Qin *et al.*, 2021).

La detección de biomarcadores en biopsias de plasma o suero, si bien resulta mínimamente invasiva y puede obtenerse y procesarse con relativa facilidad, acarrea una serie de complicaciones a la hora de identificar los biomarcadores de la EA en sangre, resultando finalmente más compleja que en el LCR. Esto se debe a que los niveles de estos marcadores en sangre son muy bajos y sus fluctuaciones en pacientes con EA resultan pequeñas, reflejando diversas situaciones no siempre relacionadas con la EA. Otra complicación, reside en que solo una pequeña porción de proteínas cerebrales llega al torrente sanguíneo, sopesando además el riesgo de alteraciones e interferencias; ya que las proteínas cerebrales una vez en el torrente sanguíneo pueden ser degradadas por proteasas, ser metabolizadas en el hígado o filtradas en los riñones y posteriormente eliminadas; lo que genera grandes dificultades a la hora de mensurar en qué proporción los cambios reflejan variaciones cerebrales. Todo esto dificulta precisar en qué medida los cambios moleculares periféricos reflejan las dinámicas propias del SNC (Janeiro *et al.*, 2019; Qin *et al.*, 2021). Diversos estudios que comparan los niveles de amiloide en LCR entre sujetos controles sanos y pacientes con EA, evidencian una correlación con las investigaciones realizadas en estudios de PET amiloide; sin embargo, estos resultados no se reflejan en estudios realizados en sangre. Esto podría deberse a formas de A β originadas en el tejido periférico y no en el cerebro (Valderrama, 2007).

2.3.1 Niveles de A β

La utilización de A β 42 plasmático como biomarcador no ha logrado los resultados prometedores esperados en contraste con la correlación entre el número de placas seniles en PET o la reducción significativa de A β 42 en LCR de pacientes con la EA. Los distintos estudios realizados en relación a los niveles plasmáticos de A β 42 y A β 40 no han logrado aportar resultados sólidos y muchas veces no logran una coherencia definitiva (Valderrama, 2007).

Numerosos estudios demuestran que los bajos niveles de A β 42 en el LCR están fuertemente correlacionados con el futuro desarrollo de EA en pacientes con DCL. Niveles bajos de A β 42 en el LCR indicaría la agregación de A β 42 en el tejido cerebral y posiblemente la formación de oligómeros de A β 42 semisolubles (Valderrama, 2007). En cambio, no hay resultados fiables que indiquen que el metabolismo alterado de A β 42 en el cerebro de pacientes con EA se correlacione con los cambios registrados en A β 42 del plasma. Por otro lado, no parece haber correlación entre los niveles de A β 42 en el plasma y LCR, debido a que el A β es producido por diferentes células del cuerpo, no se logra determinar en qué proporción los niveles plasmáticos de A β se corresponden con la neurodegeneración en la EA en lugar de con la producción de este péptido por otros tejidos (Janeiro *et al.*, 2019).

Sin embargo, el análisis espectrométrico de masas o mediciones con la matriz de molécula única están arrojando en la actualidad mejores resultados que los encontrados al utilizar los métodos clásicos por ELISA. En estos nuevos hallazgos la concentración total en plasma de A β 42/40 evidencia una mejor correlación con el depósito cerebral de amiloide y de proteína tau en estudios realizados con PET. Estudios actuales encuentran una correlación significativa entre la disminución

de la ratio A β 42/40 cuando se mide en plasma y con la medida hallada en LCR. La reducción de dicha ratio en LCR, mayor a un 50%, es interpretada como indicativo de amiloidosis cerebral asociada a EA. Cuando la misma prueba se realiza en plasma el valor se sitúa en torno al 14% y llega a una precisión próxima al 90% (Zhao *et al.*, 2012).

2.3.2 Proteína tau

La proteína tau puede medirse en sangre mediante técnicas de inmunoensayo ultrasensible (Valderrama, 2007). La concentración plasmática de Tau logra reflejar en gran parte la evolución de DCL a la EA y teniendo en cuenta los biomarcadores séricos y plasmáticos, Si bien, este es el único marcador sérico que discrimina los pacientes con EA de los controles, conlleva un gran solapamiento si se tiene en cuenta el envejecimiento normal y la EA. Estos resultados impiden respaldar la P-tau como biomarcador de la EA y que sea tenida en cuenta como herramienta de diagnóstico (Valderrama, 2007; Mattsson *et al.*, 2016).

2.3.3 Proteína NFL

Un biomarcador novedoso en plasma consiste en la medición de los niveles de NFL mediante métodos nuevos de medición como la matriz de molécula única. Los NFL constituyen un biomarcador en sangre con gran potencial para la EA, debido a que los pacientes con la EA tienen incrementado la concentración de NFL en el LCR. En el mismo sentido, algunas investigaciones recientes sugieren que los pacientes con la EA presentan una concentración plasmática elevada de NFL (Valderrama, 2007). La proteína NFL constituye en la actualidad el biomarcador más replicado en la EA, diversos estudios evidencian una mayor concentración de NFL en pacientes con EA comparados con sujetos sanos de la misma edad; mientras que algunas investigaciones actuales indican que se podría utilizar en el futuro la cuantificación de NFL en sangre como un potente biomarcador para evidenciar el grado de degeneración neuronal en fases pre-sintomáticas de la EA (Mattsson *et al.*, 2017).

Preische y colaboradores encontraron que el NFL en plasma se correlaciona con el NFL en LCR (Preische *et al.*, 2019). Esta solida asociación sugiere que las variaciones en las concentraciones de NFL en sangre reflejan con precisión los cambios producidos en el cerebro (Mattsson *et al.*, 2017). A su vez, Matsson y colaboradores, realizaron un estudio con 193 sujetos cognitivamente sanos como grupo control, 197 pacientes con DCL, y 180 pacientes con demencia por EA. Encontraron que el NFL plasmático se asoció con la EA. Descubrieron a su vez, una correlación entre los niveles de NFL y la progresión futura del DCL, la atrofia cerebral y el hipometabolismo cerebral. En dicho estudio, observaron que los pacientes con DCL y los pacientes con demencia por EA al compararlos con los controles sanos, evidenciaban valores de NFL plasmático más elevados. Los valores elevados de NFL plasmático correlacionaron tanto con una cognición deficiente y atrofia cerebral relacionada a la EA, como con un hipometabolismo cerebral. Finalmente, llegaron a la conclusión de que el NFL, puede constituir un biomarcador no invasivo y de menor costo, con resultados prometedores para la EA (Mattsson *et al.*, 2017).

Un estudio realizado con la población de sujetos participantes del estudio ADNI (Alzheimer's disease neuroimaging initiative, por sus siglas en inglés) mostró concentraciones elevadas de NFL plasmático en pacientes con EA, un 149 % por encima de la población control; mientras que la concentración en sujetos con DCL mostraba una elevación moderada (Valderrama, 2007). Por otro lado, al analizar la EA de carácter hereditaria, Preische y colaboradores, encontraron que los niveles de NFL parecen estar alterados una década antes de que comiencen los síntomas propios de la enfermedad; demostrando una correlación entre los niveles de NFL y el año estimado de inicio de los síntomas, el grado de deterioro cognitivo y las distintas fases de la enfermedad determinada mediante estudios de RMI (Preische *et al.*, 2019).

Resulta relevante destacar que las variaciones en NFL no son una característica exclusiva de la EA; sino que la misma se encuentra elevada en múltiples patologías neurodegenerativas como la DFT (Valderrama, 2007). Sin embargo, aunque la NFL no presenta una especificidad diagnóstica, brinda la posibilidad de tomar numerosas muestras de sangre y poder realizar un seguimiento de la enfermedad. Su utilización resulta prometedora en el futuro como herramienta no invasiva, económica y que posibilite la evaluación clínica de los pacientes con trastornos cognitivos, permitiendo descartar cualquier enfermedad neurodegenerativa. Sin embargo, se debe tener en cuenta que aún se requieren estudios longitudinales que confirmen estas hipótesis y clarifiquen el rol del NFL como un biomarcador para la fase pre-sintomática de las enfermedades neurodegenerativas (Preische *et al.*, 2019).

2.4 Biomarcadores de susceptibilidad genética ApoE

La enfermedad de Alzheimer de carácter familiar presenta como factor de riesgo genético más relevante la presencia del alelo e4 de la apolipoproteína E (ApoE), debido a que en aquellos sujetos portadores de un alelo e4 el riesgo de EA se incrementa de tres a diez veces (Lopera, 2006).

La ApoE es una proteína que interviene en múltiples tejidos, incluido el cerebro, en el transporte de colesterol y los triglicéridos. El gen codificador está localizado en el cromosoma 19 y puede dar lugar a 3 isoformas: ApoE-e2; ApoE-e3 y ApoE-e4, con la modificación entre ellos de la ubicación de un aminoácido. En el cerebro la forma más abundante es la e2. A su vez, la ApoE, regula el transporte de colesterol entre distintas células, como así también su concentración intracelular. Esta función resulta crucial a nivel neural, debido a que regula el estado de la mielina y de la membrana celular, fundamental para el intercambio sináptico y la remodelación dendrítica. Cada una de las isoformas de ApoE interactúa de manera diferente con la proteína A β . En el caso de la isoforma ApoE-e4 su interacción con A β facilita su oligomerización lo que propicia su incremento a nivel cerebral. En las otras isoformas esto no se produce en igual medida. El alelo e4 de la ApoE presenta una relación con el menor aporte de colesterol y otros ácidos grasos esenciales a las neuronas, lo que conlleva al aumento de riesgo de la disrupción de la membrana neural. Por otro lado, en procesos de estrés oxidativo o daño neural, las neuronas aumentan la producción de ApoE, siendo la isoforma e4 la que en su síntesis genera productos de desecho que resultan nocivos para las neuronas. Todos estos factores evidencian el motivo de que los sujetos con la isoforma ApoE-e4 presenten mayor riesgo de desarrollar EA. Aproximadamente el 60% de las personas diagnosticadas con EA son portadores de elevadas cantidades del alelo e4; los portadores homocigotos presentan

una edad diagnóstica de la EA de 68 años como media, mientras que en los portadores heterocigotos la media es de 76 años; y en los no portadores de 84 años. Los depósitos amiloides se detectan en aproximadamente el 15% de la población cognitivamente sana alrededor de los 40 años de edad. Resulta relevante señalar que, en sujetos heterocigotos, estos depósitos suelen aparecer unos 15 años más tarde en comparación con los homocigotos (Janeiro et al., 2019). En un estudio realizado por Lim y colaboradores, se encontró que la presencia del alelo APOE-e4 en la población estudiada, adultos mayores sanos y pacientes con DCL sin presencia de A β , no tuvo un efecto moderador en la relación entre A β y el deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo en la población con presencia de APOE-e4 resulta significativamente menor que la observada en la población que evidencia presencia de A β . En dicho estudio, los autores evaluaron ese efecto en una muestra de adultos mayores sanos y sujetos con DCL, en un estudio longitudinal extendido más de lo habitual. La presencia de APOE-e4 generó como único efecto observado, en comparación al resto de la población, una disminución en la memoria episódica verbal. Los autores concluyen, respaldando su hipótesis, que el transporte de APOE-e4 constituye un factor de riesgo para la aparición de A β . Pero una vez que se evidencia una carga de A β , APOE-e4 no modera la progresión de la enfermedad, o al menos no en la medida en que, actualmente, es posible su detección mediante evaluaciones cognitivas (Lim *et al.*, 2014). Clifford y colaboradores por su parte encontraron evidencia de que APOE-e4 aumenta el riesgo y la cantidad de acumulación de A β , reduciendo la edad de aparición de depósitos A β (Clifford et al., 2013).

2.5 Evolución Temporal de los Biomarcadores

2.5.1 Modelo dinámico de la “cascada amiloide”

La ADNI es un consorcio de universidades y centros médicos de Canadá y Estados Unidos establecido para el desarrollo de técnicas estandarizadas de imágenes y de distintos biomarcadores que resulten útiles tanto para sujetos sanos, pacientes con DCL y pacientes con EA. Sus principales objetivos consisten en el desarrollo de métodos mejorados con estándares uniformes para la adquisición de datos de RMI y PET en estudios longitudinales en distintas regiones. Estos estudios son realizados con pacientes con EA, DCL y sujetos controles de edad avanzada, para establecer una base de datos que describa los cambios longitudinales en cada población de estudio, tanto en las estructuras cerebrales como en el metabolismo, a la vez que se adquieren los distintos datos clínicos, cognitivos y bioquímicos en forma paralela.

El estudio ADNI ha implementado un método de reclutamiento de sujetos con el propósito de simular una población adecuada para ensayos clínicos, y presenta como principal objetivo mejorar los ensayos relacionados con la prevención y el tratamiento de la EA. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los sujetos reclutados para ADNI pueden no representar a individuos promedio o típicos de la comunidad, debido a ciertas características particulares. Por ejemplo, se ha observado que tienden a tener un nivel educativo elevado y una proporción notablemente alta de portadores del alelo APOE-e4 en los grupos de DCL y EA (Petersen et al., 2010). Al examinar las características iniciales de los sujetos reclutados, se encontró que aquellos con DCL presentaban más dificultades de memoria en comparación con los controles sanos, y su rendimiento en pruebas

de memoria era ligeramente mejor que el de los individuos con EA leve, según el diseño del estudio. En cuanto a otros dominios cognitivos no relacionados con la memoria, los sujetos con DCL se asemejaban más a los controles normales que a los individuos con EA. En resumen, los sujetos reclutados en el estudio ADNI representan una etapa de transición entre los cambios cognitivos esperados en el envejecimiento normal y los criterios clínicos utilizados para diagnosticar la EA probable (Petersen et al., 2010).

Basados en la hipótesis de “la cascada amiloide” surgida de la ADNI, Petersen y colaboradores proponen, un modelo de progresión de biomarcadores que permite identificar los procesos fisiopatológicos asociados a la EA (Petersen et al., 2010). En dicho modelo concluyen que los patrones de evolución de los biomarcadores en estudios longitudinales evidencian una secuencia en la que el depósito de $A\beta$ constituye un componente previo al hipometabolismo o la atrofia hipocampal. Para ello, asumen que el depósito de $A\beta$ puede ser valorado mediante el análisis de los niveles de $A\beta_{42}$ en el LCR y los estudios de PET-amiloide, y que el daño y la disfunción neuronal mediada por la taupatía, puede valorarse mediante RMI, la PET-FDG y los niveles de T-tau y P-tau en el LCR. En este modelo, la tasa de variación de cada biomarcador en el tiempo sigue una curva sigmoidea que, cuando alcanza su máximo, se mueve de forma secuencial al siguiente biomarcador. De esta forma, el acúmulo sostenido de $A\beta$ en el tiempo conllevaría al desarrollo de la taupatía que, finalmente, conduciría a la disfunción neuronal y a la atrofia cerebral. No obstante, existiría un retraso entre la identificación de los procesos fisiopatológicos mediante los diferentes biomarcadores y el desarrollo del deterioro cognitivo, que probablemente dependerían de la resistencia cerebral o de la reserva cognitiva de cada sujeto (ver Figura 16).

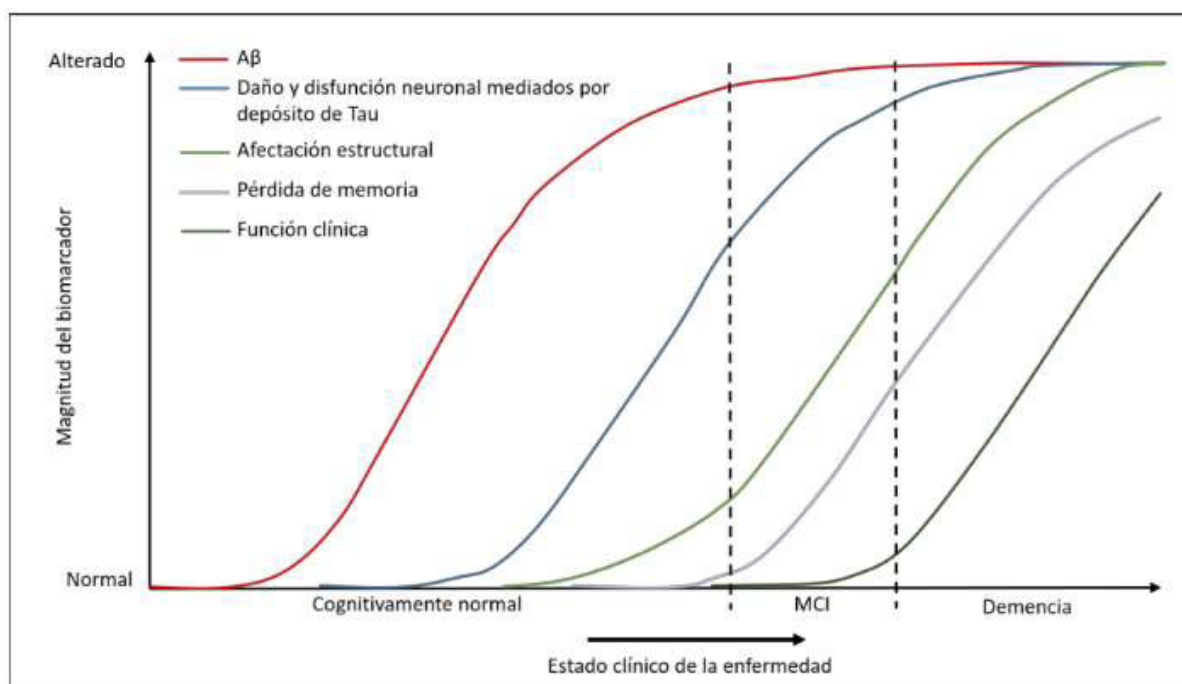


Figura 16. Modelo de progresión de los biomarcadores en la EA propuesto en 2010. Se muestran las fluctuaciones en los niveles de los biomarcadores en función del avance de los síntomas y las alteraciones producidas en la EA. Modelo dinámico de la "cascada amiloide" en la EA. El depósito de A β se identifica mediante imágenes de LCR A β 42 o PET amiloide. La lesión y disfunción neuronal mediada por tau se identifica mediante tau en LCR o PET con fluorodesoxiglucosa. La estructura del cerebro se mide mediante resonancia magnética estructural. A β : β amiloide; MCI: deterioro cognitivo leve. Recuperada de Valderrama (2007).

Un total de 819 participantes fueron reclutados y recibieron una evaluación de base como parte del estudio ADNI. El estudio contó con 229 sujetos normales control, 398 sujetos con DCL y 192 sujetos con EA leve. Los tres grupos estaban compuestos por sujetos que en promedio tenían 75 años de edad al momento de comenzar el estudio. Se produjeron algunos cambios en los test neuropsicológicos luego de transcurridos los 12 meses. De los 229 sujetos normales que fueron reclutados en el grupo control de sujetos normales, solo 3 de ellos progresaron a DCL luego de los 12 meses y ninguno progreso a EA (Petersen et al., 2010). Luego de transcurridos los 12 meses el rendimiento del grupo control de sujetos normales se mantuvo prácticamente en los mismos valores, y el grupo con EA empeoró de manera significativa en comparación con el grupo control. En el caso del grupo con DCL, en la mayoría de los casos empeoró más que el grupo normal, pero no tanto como el grupo de EA; fue el grupo con mayor variabilidad. De esta manera, luego de 12 meses de evolución la tasa de progresión de DCL a EA correspondió con las predicciones, y la detección de biomarcadores en LCR correlacionó con la progresión de evaluaciones clínicas durante el tiempo transcurrido (Petersen et al., 2010).

El estudio ADNI, si bien aporta información importante para lograr interpretar el deterioro cognitivo, debe tomarse con cierta precaución debido a que 12 meses podría resultar un tiempo

insuficiente para establecer conclusiones definitivas. Sin embargo, no se debe soslayar que existió a lo largo de este tiempo un movimiento considerable desde el grupo con DCL hacia el grupo con EA, estableciendo una significativa tasa de 16% de progresión en 12 meses.

Los niveles A β 42 en LCR se correlacionaron con el diagnóstico del deterioro cognitivo de manera que se encontraron niveles más bajos en aquellos sujetos con DCL en comparación con los sujetos normales del grupo control. Los sujetos con EA presentaban niveles más bajos de A β 42. Cuanto menor es el nivel de A β 42 en el LCR al inicio del seguimiento, se estima una mayor probabilidad de cambios sustanciales en el deterioro cognitivo durante los siguientes 12 meses, tanto en sujetos normales como en aquellos con DCL. En base a esto, se podría realizar una estratificación, utilizando los niveles de A β 42 encontrados en el LCR, lo que podría proporcionar una estimación de la velocidad de progresión en los diferentes grupos conformados (Petersen et al., 2010).

Si bien existe en la actualidad amplia evidencia sobre los marcadores *in vivo* en humanos, que demuestra la relevancia de la cascada amiloide en la evolución del deterioro cognitivo, dicha hipótesis no logra aún explicar la totalidad ni la complejidad del proceso de deterioro cognitivo que se produce en la senescencia (Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023).

2.5.2 Modelo hipotético de biomarcadores dinámicos

Clifford y colaboradores publicaron un modelo hipotético de biomarcadores asociados a la EA, en el que se evidencia su evolución temporal, la relación entre ellos, y durante la progresión de los síntomas de la demencia por EA (Clifford et al., 2013). Los biomarcadores fueron divididos por los autores en distintas categorías:

- El depósito de A β en el cerebro (mensurado mediante estudios de A β 42 en LCR y PET amiloide).
- La neurodegeneración, definida la misma como la pérdida progresiva de neuronas, o sus axones y dendritas, y el deterioro progresivo de la funcionalidad neural (evaluada mediante niveles aumentados de T-tau y P-tau en LCR, el hipometabolismo mediante PET-FDG y la atrofia mediante RMI).

Los autores encontraron evidencia de niveles de A β 42 en el LCR anormales entre 5 y 10 años antes del diagnóstico clínico de demencia (Clifford et al., 2013). A su vez, encontraron una mejor predictibilidad de los niveles de A β 42 en LCR que el volumen del hipocampo o que la detección de T-tau. El T-tau en LCR resultó mejor marcador que el volumen hipocampal solo en sujetos control normales. Por otro lado, la T-tau y la P-tau del LCR, que presentan un comportamiento similar a lo largo del tiempo, progresan asociados hacia la anormalidad al aproximarse el tiempo del diagnóstico clínico de la demencia (Clifford et al., 2013). En la Figura 17 se observa el orden de los biomarcadores propios del LCR.

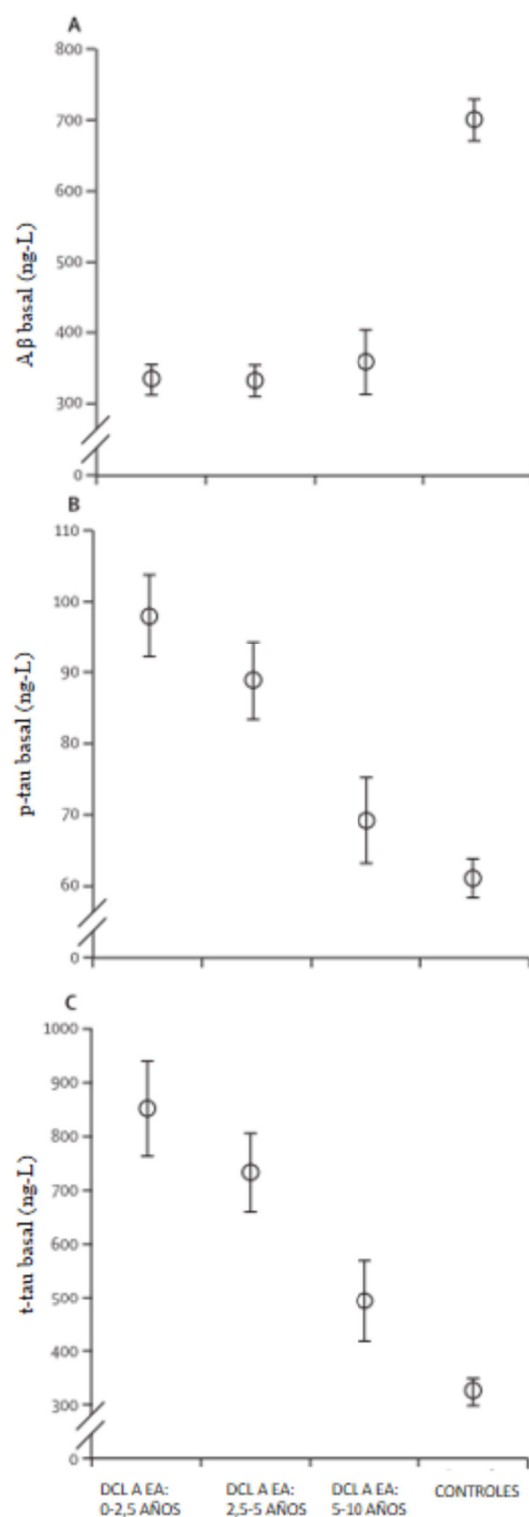


Figura 17. Orden temporal de los biomarcadores propios del LCR. Se observan los niveles basales medios en LCR de Aβ42 (A), p-tau (B) y t-tau (C) estratificados en pacientes con DCL que desarrollaron demencia por EA dentro de los 0 a 2,5 años (n=28), 2,5 a 5 años (n= 32), y de 5 a 10 años (n=12). Las barras de error representan el Desvío Estándar (SD). DCL: Deterioro cognitivo leve; EA: Enfermedad de Alzheimer. Modificada de Clifford (2013).

Los niveles de A β 42 no difirieron entre ninguno de los grupos DCL- demencia por EA con los diferentes intervalos de tiempo hasta la demencia por EA. Los niveles de T-tau y P-tau fueron significativamente más bajos en el grupo de aquellos que desarrollarían la enfermedad de manera tardía (5 a 10 años) en comparación con aquellos que pasarían muy pronto de DCL a demencia por EA (0 a 2,5 años). En la Figura 18 se observa la detección de los biomarcadores de A β 42 en LCR, T-tau en LCR y el volumen hipocampal.

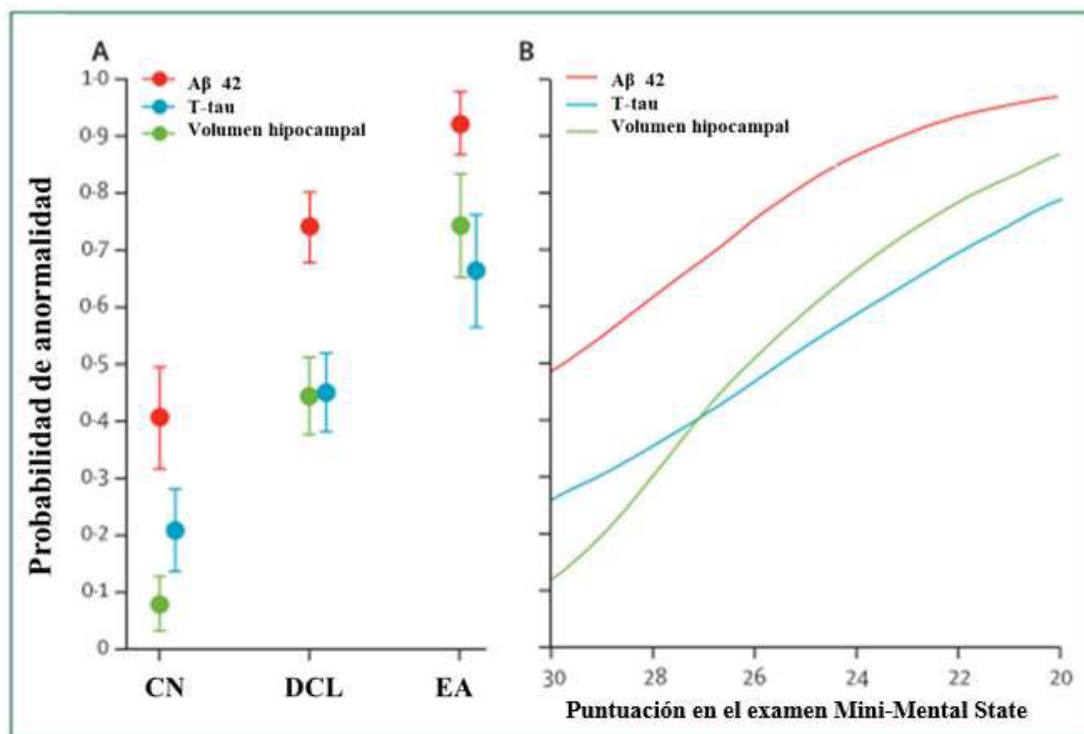


Figura 18. Evidencia del orden temporal de los biomarcadores A β 42 en LCR, T-tau y RMI. La probabilidad de obtener un resultado anormal en un test se muestra mediante el diagnóstico clínico: CN, DCL o EA (A); y en relación a la puntuación obtenida en el MMSE (Mini mental State Examination, por sus siglas en inglés) (B), considerando generalmente a las puntuaciones menores a 27 como anormales. Los puntos de corte considerados son 192 pg/mL (picogramos por mililitro) para la concentración de A β 42 en LCR, 93 pg/mL para T-tau en LCR y de 0,48 cm³ para el volumen del hipocampo ajustado (desviación del volumen hipocampal esperado para un volumen intracraneal total determinado). CN: Controles Normales; DCL: Deterioro Cognitivo Leve; EA: Enfermedad de Alzheimer. Modificada de Clifford (2013).

De los patrones observados en los biomarcadores en estudios longitudinales se infiere que los depósitos amiloides anteceden al hipometabolismo y a la atrofia hipocampal (Clifford et al., 2013). De esta manera la concentración de A β tiene consecuencias subclínicas previas en la neurocognición que precede a las modificaciones metabólicas; mientras que el hipometabolismo aumenta a medida que se aproximan a la etapa de síntomas cognitivos mensurables clínicamente. Existe cierto consenso en la actualidad, en que existiría un período preclínico prolongado en el que

los biomarcadores aumentan y se vuelven progresivamente más anormales sin que los sujetos presenten síntomas clínicos de la enfermedad (Clifford et al., 2013).

Clifford y colaboradores encuentran respaldo en diversos estudios que coinciden con que los biomarcadores amiloides se vuelven anormales con anterioridad, seguidos posteriormente de los biomarcadores de neurodegeneración y finalmente los síntomas clínicos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la traza de biomarcadores presenta varios inconvenientes. Por un lado, la EA suele coexistir con diversas patologías, por ejemplo, en adultos mayores la EA suele cursar con 2 o más procesos fisiopatológicos simultáneos. Por otro lado, ciertos sujetos presentan alguna patología predominante no asociada a la EA (Clifford et al., 2013). En la Figura 19 se observa el modelo revisado de biomarcadores dinámicos de la cascada patológica en la EA (A y B), propuesto por Clifford y colaboradores.

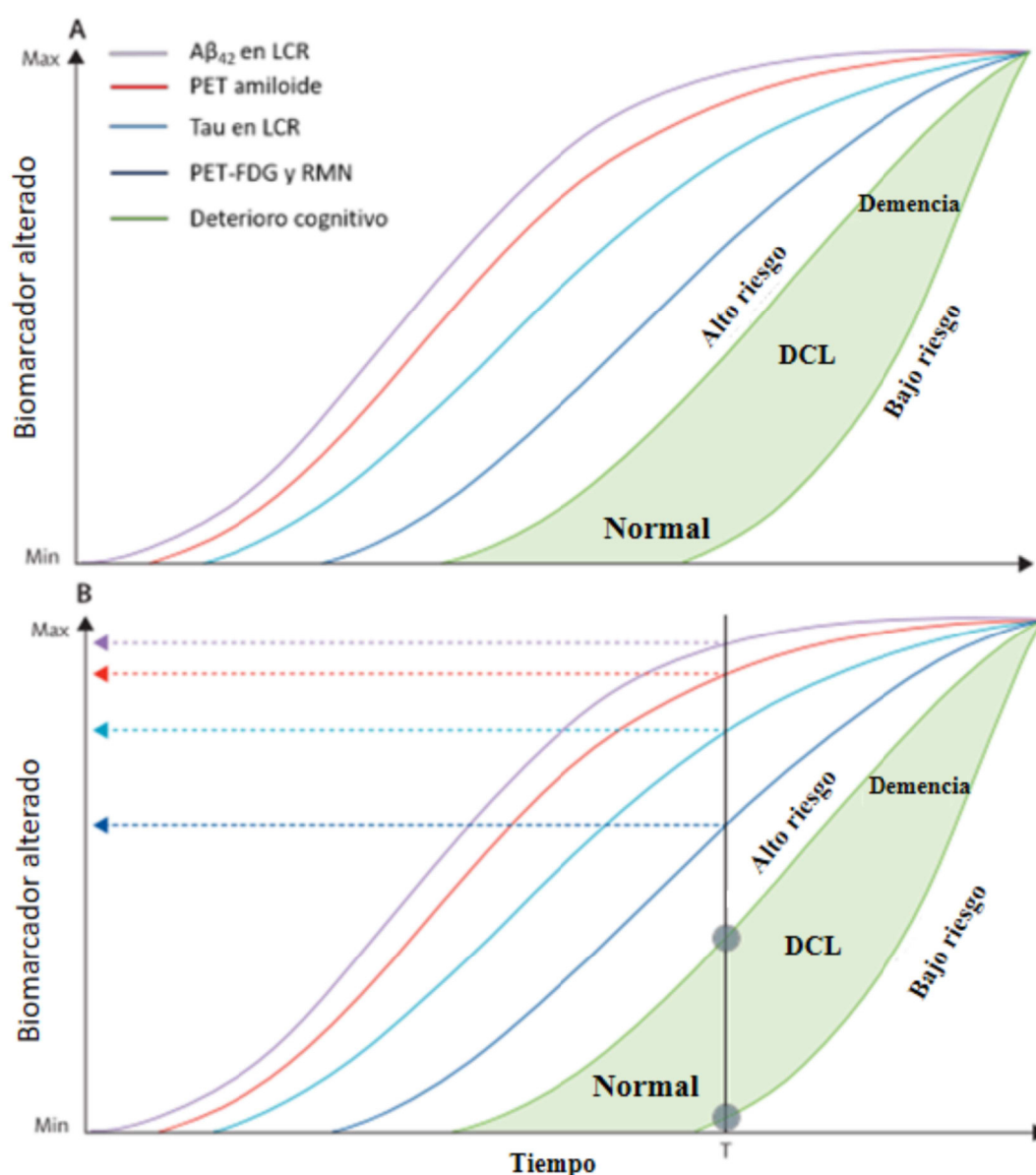


Figura 19. Modelo revisado de biomarcadores dinámicos de la cascada patológica de la EA. (A y B) La neurodegeneración se mide mediante PET FDG y RMI estructural, que se dibujan de forma concordante (azul oscuro). Por definición, todas las curvas convergen en la esquina superior derecha del gráfico, el punto de máxima anormalidad. El deterioro cognitivo se ilustra como una zona (área verde claro) con límites de bajo y alto riesgo. (B) Uso operativo del modelo: la línea negra vertical denota un tiempo dado (T). La proyección de la intersección del tiempo T con las curvas de los biomarcadores en el eje vertical izquierdo (flechas discontinuas horizontales) da valores de cada biomarcador en el tiempo T, siendo el biomarcador principal (LCR Aβ42) el más anormal en cualquier momento dado en la progresión de la enfermedad. Las personas con alto riesgo de deterioro cognitivo debido a la fisiopatología de la EA se muestran con una curva de deterioro cognitivo desplazada hacia la izquierda. Por el contrario, la curva de deterioro cognitivo se desplaza hacia la derecha en personas con un perfil genético protector, alta reserva cognitiva y ausencia de cambios patológicos comórbidos en el cerebro, mostrando que dos pacientes con el mismo perfil de biomarcadores (en el tiempo T) puede tener diferentes resultados cognitivos (indicados por círculos grises en la intersección del tiempo T). Aβ: β amiloide; FDG: fluorodesoxiglucosa. DCL: deterioro cognitivo leve. Modificada de Clifford (2013).

En la Figura 19, se observa con claridad que la A β 42 del LCR se ha movido antes que la PET de amiloide, seguida de la tau del LCR. Mientras que la PET FDG y la RMI se esquematizan como los últimos biomarcadores en volverse anormales (Clifford et al., 2013). De esta manera quedan expresados las dos tendencias de evidencias más relevantes que existen en la actualidad con respecto a la dinámica de los biomarcadores, que en principio resultan contradictorios: primero, por una lado aquella respaldada por múltiples fuentes que señala que en ancianos y en jóvenes portadores de mutaciones autosómicas dominantes aparece primero la fisiopatología de A β y luego la neurodegeneración relacionada con la proteína tau; y por otro lado, aquella tendencia que resulta de los datos de autopsias que indican que la tautopatía propia de la EA precede al depósito de A β (Clifford et al., 2013). A partir de estos datos, Clifford y colaboradores elaboraron un modelo integrador de estas dos premisas, en apariencia contradictorias, que consiste en el reconocimiento de que la evidencia más temprana de los cambios fisiopatológicos propios de la EA, se encuentra por debajo del umbral de detección de los biomarcadores de la EA *in vivo* (ver Figura 20).

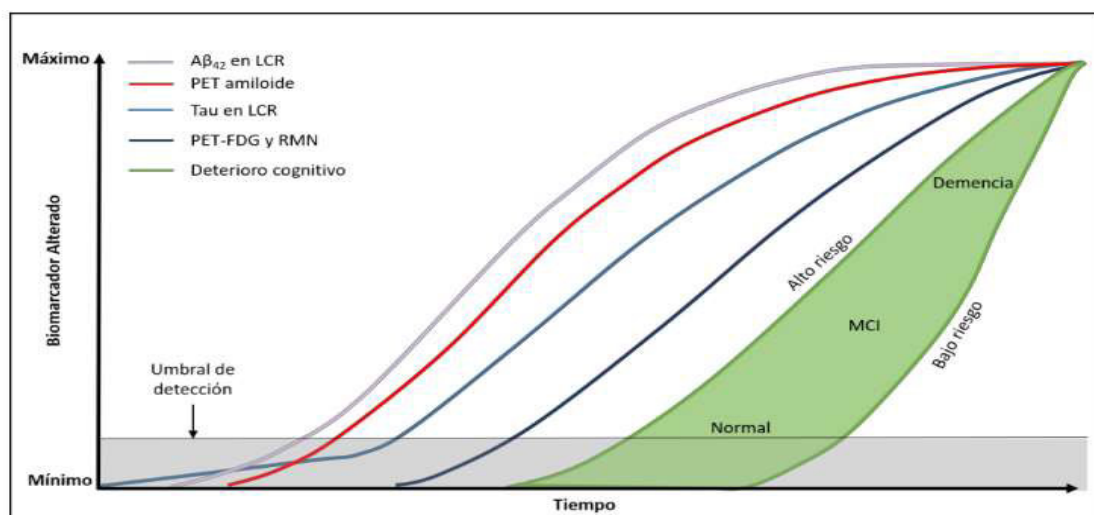


Figura 20. Modelo propuesto por Clifford y colaboradores (2013) que integra inmunohistoquímica y biomarcadores de la EA. Se observa el umbral para la detección de biomarcadores de cambios fisiopatológicos indicado mediante una línea horizontal negra. El área gris denota la zona en la que los cambios fisiopatológicos anormales se encuentran aún por debajo del umbral de detección de biomarcadores. Se observa con claridad que la patología tau precede temporalmente a la deposición de A β , pero solo al comienzo, mientras ambos aún se encuentran por debajo del umbral del nivel de detección de biomarcadores. Posteriormente, la acumulación de A β se produce de forma independiente y supera el umbral de detección de biomarcadores (flechas moradas y rojas). Esto acelera la tautopatía, llevando a un aumento de tau en el LCR que también supera el umbral de detección (flecha azul claro). Recién después la PET FDG y la RMI (flecha azul oscuro) superan el umbral de detección. Por último, el deterioro cognitivo se vuelve detectable (flecha verde); dependiendo del perfil de riesgo del sujeto (área en verde claro). MCI: Deterioro cognitivo Leve. Recuperada de Valderrama (2007).

En dicho modelo integrador (ver Figura 20) los autores proponen que la tautopatía subcortical constituye el primer proceso fisiopatológico de la EA que aparece en muchos sujetos y que solo es detectable mediante métodos de inmunotinción. Sin embargo, la presencia de esta tautopatía no conduce por sí sola a la EA. La fisiopatología de A β surge más tarde y de manera independiente a la tautopatía preexistente. Debido a mecanismos que aún no resultan del todo claros, los cambios

fisiopatológicos de A β transforman y aceleran la tautopatía subcortical, lo que conlleva a la diseminación neocortical de los ONF. La aceleración de la tautopatía subcortical inicial de desarrollo lento ocurre luego de que los biomarcadores de A β se vuelvan anormales. Recién después se producen los cambios en los biomarcadores de PET FDG y RMI, seguidos por la aparición de síntomas clínicos propios de la EA (Clifford et al., 2013).

En los adultos mayores, la hipótesis de la tautopatía y la fisiopatología amiloide como procesos independientes, pero con un factor causal originario, es consistente con la noción globalmente aceptada, de una falla general, producto de la edad, tanto para eliminar las proteínas mal plegadas, como por una falla en los mecanismos de protección normales para eliminar las formas solubles tóxicas de estas proteínas, o por ambos. Sin embargo, en la figura 20, se observa como la fisiopatología de A β que surge de manera independiente podría acelerar la tautopatía previa, en función de que la sobreproducción de A β determinada genéticamente conduzca a la EA, mientras que las tautopatías determinadas genéticamente no lo hacen. Esto respalda el papel causal de A β y no de tau en la EA de inicio temprano. Una modificación codificante descubierta hace pocos años en el gen de la APP protegería contra la EA de inicio tardío. Por lo tanto, el caso de causalidad apunta a A β como el verdadero iniciador de la EA de inicio temprano, y como acelerador de la EA esporádica de manera específica y diferente según el sujeto. Los autores interpretan a A β como iniciador de la EA de inicio temprano, y proponen que no todos los casos de inicio tardío de la EA sigan el patrón de la figura 20, sino que existen, cuanto menos, dos vías diferentes para el inicio tardío de la EA; en una de ellas, en cualquier momento dado los valores de A β son más elevados que cualquier otro biomarcador; en la otra vía, la tautopatía comienza tempranamente pero no logra ser detectada, y luego se produciría el despegue del desajuste de la proteína A β (Clifford et al., 2013).

De todo lo anterior, en este trabajo consideramos que la versión más aceptada globalmente y la que ha alcanzado mayor evidencia consiste en la cascada amiloide. Un estudio reciente, de fase 3 de Lecanemab, encontró que la reducción de la carga A β en el cerebro se asoció a una desaceleración del deterioro cognitivo y funcional (Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023). Desde 2022, diversas investigaciones han coincidido en que la presencia de las proteínas A β y tau en el cerebro de adultos mayores sin demencia, constituye un potente predictor del deterioro cognitivo, hasta el desarrollo de DCL y la demencia (Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023). Siguiendo esta línea, la primera alteración mensurable es el aumento del depósito de A β , una característica fundamental de la enfermedad. Tanto la EA de aparición tardía como las formas esporádicas comparten las modificaciones y el orden de aparición en los biomarcadores con dichas formas genéticas. De esta manera se reúne evidencia que respalda un modelo progresivo de agregación de la proteína tau inducida por la carga amiloide, que lleva a una neurodegeneración posterior (sea medida como atrofia cerebral o hipometabolismo en LCR o plasma) y posteriormente verificable en deterioro cognitivo (mediante test cognitivos como el Mini Mental Test).

En tal sentido, en los últimos años ha tomado relevancia la formulación del modelo ATN. El mismo propone la calificación de positivo o negativo de cualquier individuo en cuanto a evidencias de depósito de A β en el cerebro (A), la acumulación de proteína tau (T) y la neurodegeneración (N). Este modelo considera a los individuos con carga de A β (A+) se encuentran en las primeras etapas

de la EA. Luego, aquellos sujetos con cargas atípicas tanto de A β como de tau, se encontrarían en la siguiente etapa (A+ T+). Y aquellos sujetos con carga de A β , con depósito de tau y neurodegeneración (A+ T+ N+) se encontrarían en la etapa más avanzada de la EA. Siguiendo este modelo y en función de la gran evidencia que respalda dicho modelo, el deterioro cognitivo acontecería en etapas posteriores de la EA cuando ya se han producido los incrementos de las otras variables (A+ T+ N+) (Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023). En el mismo sentido existe una débil correlación entre la carga A β (A+) y la cognición, cuando aparece sin carga de proteína tau (Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023). A su vez, el depósito aumentado de la proteína tau (T+) en la neocorteza, que suele asociarse con deterioro cognitivo severo, es poco frecuente en individuos sin un aumento en la carga de A β (A+) (Clifford *et al.*, 2019). A su vez, resulta poco frecuente los depósitos aumentados de la proteína tau (T+) en ausencia de aumentos de la carga de A β (A+) (Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023).

En esta línea, estudios recientes, que evaluaron datos longitudinales aplicando el modelo de ATN informaron que adultos mayores con función cognitiva típica, pero con carga aumentada de A β y tau (A+ T+) presentaron una alta probabilidad de desarrollar tanto síntomas cognitivos leves, como deterioro cognitivo, como demencia en el corto plazo de 2 o 3 años en comparación con otros grupos caracterizados como (A- T-) (Strikwerda-Brown *et al.*, 2022). Por el contrario, apenas de 0 a 10% de los sujetos sin carga de A β (A-) sufrieron un deterioro cognitivo (Strikwerda-Brown *et al.*, 2022).

Este modelo interpreta la carga de la proteína tau, como mediador de los efectos posteriores de la carga A β sobre la cognición. De la misma manera, la neurodegeneración se considera como mediador en los efectos de la proteína tau sobre la cognición. Esto se debe a que, en edades avanzadas, en pacientes con demencia, resulta muy poco común la ausencia de carga A β (A+). Esto respaldaría la hipótesis de que la A β (A+) desempeña un rol crucial en la patogénesis de la EA (Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023).

Sin embargo, no se debe soslayar que múltiples patologías podrían coexistir en pacientes con demencia y que esto se debe tener en cuenta a la hora de interpretar la hipótesis de la cascada A β .

2.6 Posibles biomarcadores futuros

Como se mencionó en el Capítulo 1, el diagnóstico de la EA se basa en información clínica, sin embargo, resulta crucial establecer un criterio de diagnóstico basado en biomarcadores para la EA que reflejen de manera fidedigna la neuropatología y los procesos fisiopatológicos subyacentes. En un síndrome tan complejo como la EA resulta crucial contar con biomarcadores que posibiliten determinar la extensión y la gravedad de la enfermedad, establecer un pronóstico y una evaluación de las respuestas al tratamiento. Los biomarcadores, ayudarían a comprender los mecanismos subyacentes de la enfermedad y a posibilitar el desarrollo de novedosas estrategias de tratamiento. En tal sentido, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA; por sus siglas en inglés) en el año 2011 estableció recomendaciones para el diagnóstico diferencial para las etapas preclínica, de DCL y de demencia por EA.

El NIA-AA define a la EA por sus procesos patológicos subyacentes que pueden documentarse mediante un examen *post mortem* o *in vivo* mediante biomarcadores; y emplea el término

“enfermedad de Alzheimer” exclusivamente ante la presencia de biomarcadores que muestran la existencia de placas seniles y ONF. El NIA-AA centra el diagnóstico de la EA mediante la utilización de biomarcadores en personas vivas y agrupa dichos biomarcadores en dos grupos: los biomarcadores que identifican el depósito cerebral de amiloide, como un primer grupo, en el que se incluye la medición de A β 42 en LCR y PET-amiloide. En un segundo grupo ubican aquellos biomarcadores que identifican el daño neuronal: la medición de P-tau en LCR, la medición del volumen hipocámpal y del lóbulo temporal para la detección de atrofia mediante RMI, y la valoración del metabolismo cerebral mediante PET con FDG (Albert *et al.*, 2011; Clifford; Jack R *et al.*, 2018).

En el 2016, el IWG (International Working Group, por sus siglas en inglés), reunido con el grupo de trabajo del NIA-AA, modificó la definición de EA incluyendo la integración de los biomarcadores en la misma; modificando de esta manera la definición desde una concepción previa clínico-patológica a una estrictamente biológica, basada en la presencia de los principales biomarcadores de la enfermedad (amiloidosis y tautopatía) independientemente del estado clínico del paciente, el cual paso a considerarse como un mero indicador del grado de progresión de la enfermedad (Villain y Dubois, 2019). Actualmente se están realizando ingentes esfuerzos en dirección al desarrollo de técnicas no invasivas para el análisis de nuevos biomarcadores, de fácil acceso como la saliva. Sin embargo, sus resultados aún no son concluyentes, e incluso arrojan ciertas contradicciones al mensurar A β 42 y P-tau en la saliva (Janeiro *et al.*, 2019).

Muchas enfermedades neurodegenerativas comparten mecanismos celulares críticos, en particular la respuesta neuroinflamatoria. En la actualidad se están llevando a cabo estudios que indican que múltiples microARN desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas. Entre estos, el microARN-146a (ARN-146a) se destaca entre la bibliografía actualmente disponible. Estudios actuales indican que el ARN-146a podría expresarse de manera diferente en sangre y en LCR entre sujetos sanos y en pacientes con EA (Janeiro *et al.*, 2019). En una revisión, Fan y colaboradores, encontraron que el aumento del nivel de ARN-146a revierte el proceso en varias enfermedades neurológicas. De esta manera, el ARN-146a podría actuar como inhibidor en diversas enfermedades neurodegenerativas, mediante la modulación de la respuesta inflamatoria. Los genes diana del ARN-146a se encuentran implicados en la regulación de la respuesta neuroinflamatoria; debido a esto, este microARN se asocia a enfermedades neurodegenerativas y podría constituir en el futuro, un poderoso biomarcador (Fan *et al.*, 2020).

Un novedoso estudio reciente realizado por Shi y colaboradores reveló que las anomalías en los vasos sanguíneos de la retina podrían resultar un indicador temprano de la EA. Mediante la comparación de los vasos sanguíneos en las retinas de pacientes con EA, personas con DCL y sujetos sanos, se encontró una interrupción en la barrera hematorretiniana que impide el ingreso de sustancias nocivas al tejido retiniano. Esta interrupción se observó incluso en pacientes con un deterioro funcional leve y mostró una fuerte correlación con la angiopatía amiloide cerebral, una condición asociada con la EA. Estos hallazgos sugieren que monitorear los cambios en los vasos sanguíneos de la retina podría brindar una forma no invasiva de detectar y dar seguimiento temprano a la progresión de la EA. El estudio encontró que la interrupción de la barrera hematorretiniana estaba relacionada con la acumulación de proteínas amiloides en los vasos

sanguíneos de la retina y con otras enfermedades vasculares en el cerebro. Además, se descubrió que los depósitos de la proteína A β 40 se acumulaban en las arterias de la retina de los pacientes con EA, lo que afectaba el flujo sanguíneo y la eliminación de sustancias nocivas (Shi *et al.*, 2023). Aunque se necesita más investigación para comprender completamente el papel de los vasos sanguíneos en la EA, este estudio ofrece nuevas perspectivas sobre la importancia de los cambios vasculares en la retina y su relación con la enfermedad. En el futuro, el uso de técnicas avanzadas de imagen de la retina podría permitir la detección temprana de la EA en pacientes vivos (Shi *et al.*, 2023).

2.7 Conclusión de este apartado

Si bien los niveles elevados de amiloide se asociaron con peor desempeño cognitivo, deterioro neuroanatómico al inicio de diferentes estudios y con un mayor deterioro clínico y neurodegeneración con el paso del tiempo (Donohue *et al.*, 2014); en la actualidad, la investigación de biomarcadores avanza en la búsqueda de anomalías que precedan temporalmente a los biomarcadores A β (Clifford *et al.*, 2013). A su vez, actualmente se están realizando y planeando varios ensayos de prevención secundaria que operan bajo la premisa de que la presencia de marcadores amiloides implican el desarrollo de un deterioro clínico más rápido; aunque esta hipótesis es plausible, los datos que respaldan este enfoque no son concluyentes (Petersen *et al.*, 2016).

Capítulo 3. Efectos protectores del ejercicio físico en la función cognitiva.

El objetivo del presente capítulo es revisar las investigaciones actuales con respecto a los efectos protectores del EF en relación a la función cognitiva durante el envejecimiento y en condiciones neurodegenerativas, abarcando su influencia a nivel del sistema nervioso central, cardiovascular, inmunológico, inflamatorio y oxidativo. Investigaciones actuales concluyen que el estilo de vida influye en el desarrollo de la EA. Por lo tanto, es importante determinar los factores que resultan neuroprotectores para poder actuar directamente sobre ellos y lograr efectos preventivos o positivos en relación a la evolución de la enfermedad (OMS, 2022).

El cambio progresivo hacia el sedentarismo, a dietas hipercalóricas y el acceso prácticamente irrestricto a los azúcares, se ha asociado con un florecimiento de enfermedades que aumentan el riesgo de demencia y deterioro cognitivo (Rody, De Amorim y De Felice, 2022). Un estudio reciente realizado por Gatz y colaboradores con una población indígena de cazadores-recolectores y horticultores de Bolivia, que viven con un estilo de vida activo, asociado a la caza y la recolección, encontró que presentaban una prevalencia de demencia de las más bajas del mundo. Los autores entienden que dichos índices bajos de patologías neurodegenerativas se deben al modo de vida más activo, generando las bases de posibles hábitos protectores para la salud cognitiva (Gatz *et al.*, 2023).

Corresponde distinguir entre actividad física y ejercicio físico (EF). El primer término hace referencia a cualquier movimiento que es producto de la tensión generada por los músculos esqueléticos a expensas de un gasto de energía. En cambio, el EF constituye un subtipo de actividad física, que presenta como característica fundamental su dosificación, planificación, estructura progresiva y que persigue objetivos mensurables y preestablecidos. A su vez es realizada de manera regular y repetitiva, con el objetivo de optimizar la función de ciertos tejidos y metabolismos biológicos.

El EF se ha asociado en los últimos años a múltiples beneficios en la fisiología humana, sin embargo, el sedentarismo e insuficientes dosis de actividad física en general continúan siendo una problemática relevante a nivel mundial. Según la OMS uno de cada cuatro adultos no cumple las recomendaciones mínimas de EF estipuladas (OMS, 2022). El sedentarismo constituye uno de los principales factores de riesgo modificables en enfermedades como la diabetes mellitus, la obesidad y en diversos trastornos neurológicos, incluida la EA, donde es considerado uno de los factores más relevantes en su incidencia (Erickson y Kramer, 2009; Pratt *et al.*, 2014; Clarke *et al.*, 2018). En tal sentido, Sofi y colaboradores, encontraron que las personas físicamente activas presentan un 35% de menor riesgo de sufrir un deterioro cognitivo que las personas sedentarias (Sofi *et al.*, 2011). Por lo tanto, si bien se considera tanto a la actividad física como al EF como relevantes en los estudios epidemiológicos referidos al riesgo de enfermedades neurocognitivas; es el EF, el que propicia modificaciones moleculares y sistémicas más profundas y estables en el organismo. Según lo indican las últimas investigaciones, el EF, podría influir sobre diversos mecanismos asociados a distintas funciones cerebrales y periféricas (Valenzuela *et al.*, 2020) generando efectos neuroprotectores que perduran en el tiempo (Rody, De Amorim y De Felice, 2022), y una reducción del 40% en el riesgo sufrir EA (Santos-Lozano *et al.*, 2016). En el mismo sentido se ha encontrado

evidencia de que los efectos de mayores niveles de actividad física no son duraderos. En un estudio realizado por De Brujin y colaboradores, con más de 4000 adultos mayores encontraron que aquellos que presentaban niveles más altos de actividad física en su vida diaria presentaban menor riesgo de demencia, incluida la demencia por EA en los siguientes 4 años. Pero, lo interesante del estudio, es que esos efectos no perduraban en los subsecuentes 14 años (De Brujin *et al.*, 2013). Debido a esto, diferenciar entre EF y actividad física, e indagar en los mecanismos biológicos del EF resulta fundamental para comprender la posible relación entre EF, los factores protectores y la EA.

La complejidad de la patología de la EA y la ausencia, hasta la actualidad, de terapias farmacológicas eficientes convierten al EF en un posible factor protector y en una atractiva terapia no farmacológica. En consecuencia, en los últimos años varias investigaciones fueron realizadas en función de dilucidar la relación entre el EF y la preservación de la función cognitiva. Las investigaciones actuales coinciden en señalar que las mioquinas, unas citoquinas liberadas por las células musculares durante el EF, ejercen una influencia significativa no solo en diversos órganos periféricos, sino también en estructuras neurales fundamentales del SNC que desempeñan un rol crucial en los procesos neurocognitivos como el aprendizaje y la memoria. Estas mioquinas son liberadas en relación al EF efectuado (Lecker *et al.*, 2012; Østhus *et al.*, 2012; Rana *et al.*, 2014; Tsuchiya *et al.*, 2014; Luz María Trujillo, Daniela García y Astrid Von Oetinger, 2016; Clarke *et al.*, 2018; Lourenco *et al.*, 2019; Rody, De Amorim y De Felice, 2022) e influyen positivamente sobre la neurocognición (Wrann *et al.*, 2013; Lourenco *et al.*, 2019, 2020; de Freitas, Lourenco y De Felice, 2020; Xu *et al.*, 2021). En este contexto, aquellas citoquinas y péptidos producidos y secretados por las fibras musculares, que ejercen efectos tanto parácrinos como endócrinos, son clasificadas como mioquinas (Luz María Trujillo, Daniela García y Astrid Von Oetinger, 2016; Chow *et al.*, 2022). Dicha clasificación se debe a que estas moléculas desempeñan funciones hormonales y son liberadas en respuesta a la contracción muscular. En virtud de estas características, el músculo esquelético se considera un órgano endócrino (Schnyder y Handschin, 2015). En la actualidad se realizan ingentes esfuerzos para comprender mejor dichas asociaciones como una primera aproximación al desarrollo de estrategias terapéuticas no farmacológicas en patologías neurodegenerativas (Phillips *et al.*, 2014).

A pesar de que ya en las últimas décadas se ha reunido evidencia acerca de las interacciones entre el cerebro, la mente y el cuerpo, solo en los últimos años se han comenzado a entender algunos de los mecanismos moleculares que subyacen a dicha interacción. La fisiopatología de la EA comprende una combinación compleja de múltiples factores tanto genéticos, epigenéticos, interactómicos, como ambientales (Castrillo y Oliver, 2015). Investigaciones recientes confirman los beneficios del EF, al demostrar que el EF influye de manera significativa en la longevidad, en la disminución del riesgo de sufrir múltiples trastornos clínicos y en el retraso de la degeneración cognitiva asociada a la edad (Phillips *et al.*, 2014). Dichos beneficios parecen potenciarse en periodos de alta demanda cognitiva, estrés y enfermedad (Colcombe y Kramer, 2003). En los últimos años se ha encontrado evidencia del papel positivo que desempeñarían ciertos tipos de EF en relación al aprendizaje y la memoria (Vaynman, Ying y Gomez-Pinilla, 2004; Vaynman, Ying y Gómez-Pinilla, 2004). En un estudio de metaanálisis que analizo 18 estudios longitudinales se encontró evidencia de que el EF

mejora la función cognitiva, pudiendo mitigar el efecto de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por el déficit cognitivo, en especial la EA o la Enfermedad de Parkinson (Vaynman *et al.*, 2006).

Una de las prioridades en función de las proyecciones establecidas por la OMS en cuanto al deterioro cognitivo en las próximas décadas, consiste en modificar el estilo de vida, predominantemente sedentario. Sin embargo, la asociación entre el EF y las modificaciones dinámicas que trae aparejada aún no se han dilucidado por completo. En tal sentido se han propuesto cuatro diferentes hipótesis para explicar dichos mecanismos: una a nivel del SNC, otra a nivel cardiovascular, otra asociada a los procesos inmunológicos e inflamatorios y otra asociada a los procesos oxidativos.

3.1 Efectos del EF sobre el SNC

Diversas investigaciones indican que el EF conlleva efectos beneficiosos sobre la función cerebral (Vidoni *et al.*, 2013) y que podría atenuar el deterioro cognitivo relacionado con la edad, como así también el asociado a patologías neurodegenerativas (Duzel, Van Praag y Sendtner, 2016; Ma *et al.*, 2017; Voss *et al.*, 2019; Lou, Ali y Chen, 2023). Estudios actuales, de neuropsicología (pruebas cognitivas) y neuroimágenes (RMI y PET), han proporcionado evidencias que respaldan que el EF facilita el rendimiento cognitivo (Vidoni *et al.*, 2013). En particular, se ha encontrado que el EF influye positivamente en el volumen hipocampal, la neurogénesis, la vascularidad cerebral y en la secreción de neurotrofinas en el SNC (Rody, De Amorim y De Felice, 2022). En el mismo sentido el EF se asocia a una disminución tanto de la atrofia del hipocampo, de la neuroinflamación como de los depósitos amiloides que se generan durante el envejecimiento (Colcombe *et al.*, 2003; Erickson y Kramer, 2009; Erickson *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2011; Raji *et al.*, 2016; Tarumi *et al.*, 2019; López-Ortiz *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021). En la misma línea, estudios realizados en pacientes con EA han demostrado que el EF logró mitigar los síntomas de deterioro cognitivo propios de esta patología (Burns *et al.*, 2008; Yuede *et al.*, 2009). En la actualidad existe consenso al señalar que el EF puede ejercer un rol protector debido a la modulación de los factores asociados a las enfermedades neurocognitivas (Rody, De Amorim y De Felice, 2022).

3.1.1 Efectos del EF sobre los factores tróficos

3.1.1.A Factor neurotrófico derivado del cerebro

La hipótesis más aceptada en la actualidad para explicar los efectos beneficiosos del EF sobre el sistema nervioso central, se basa en la liberación y señalización mediada por factores tróficos, con especial énfasis en las neurotrofinas. Las neurotrofinas son un grupo de polipéptidos estrechamente relacionados que desempeñan un rol fundamental en la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación neural, como así también durante procesos de plasticidad sináptica. Las principales neurotrofinas de mamíferos son el factor de crecimiento nervioso y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), entre otros. En esta sección nos abocaremos a discutir el vínculo entre BDNF, el EF y su rol neuroprotector.

EL BDNF desempeña un rol determinante en la diferenciación, supervivencia y plasticidad neural, como así también en la función de la memoria (Erickson et al., 2010, 2011; Flöel et al., 2010; Seifert et al., 2010; Delezie y Handschin, 2018; Kurdi and Flora, 2019; Wang et al., 2019; Antunes et al., 2020). El BDNF posee un alto nivel de expresión en el cerebro, con potentes efectos sobre las sinapsis y un importante papel en el desarrollo del sistema nervioso central (Lu and Nagappan, 2014). A su vez, promueve la integridad sináptica, como así también, resulta determinante para la regulación de la memoria (Loprinzi y Frith, 2019). Entre las neurotrofinas el BDNF es el que se expresa en mayor medida dentro del cerebro e influye en la regulación de la apoptosis neural, la inducción y el mantenimiento de la potenciación a largo plazo, entre otros procesos (Phillips et al., 2014). Diversos estudios actuales encuentran evidencia que respaldan la hipótesis de que el BDNF resulta crucial en los mecanismos que subyacen al aprendizaje y la memoria; y que por tanto el BDNF constituye un biomarcador relevante en relación a la salud cognitiva (Erickson et al., 2010; Flöel et al., 2010; Bathina y Das, 2015; Dinoff et al., 2018; Loprinzi y Frith, 2019; Sewell et al., 2023).

El BDNF se sintetiza en áreas asociadas a la cognición como el hipocampo, la corteza frontal, parietal y entorrinal. Sin embargo, en un orden jerárquico su síntesis se produce mayormente en la corteza, el hipocampo y la amígdala. Además, es producido en otros tejidos, como el vascular, para luego ser almacenado en plaquetas (Seifert et al., 2010). Generalmente, es sintetizado por la propia neurona diana, inicialmente en forma de pre-pro-proteína y su acción biológica se lleva a cabo mediante la interacción con dos tipos diferente de receptores: el receptor P75NTR de baja afinidad y receptores de alta afinidad con actividad tirosina quinasa (Cho *et al.*, 2015). Se conocen al menos 8 promotores génicos que regulan la síntesis del ARN mensajero (ARNm) de BDNF (Sølvsten *et al.*, 2018). La mayor parte del BDNF producido en la periferia se libera a la circulación. Una vez liberado el BDNF puede cruzar la barrera hematoencefálica de manera bidireccional, lo que posibilita la relación entre el BDNF plasmático y el BDNF cerebral, de esta manera gracias a la correlación existente entre el BDNF en sangre y el BDNF cerebral, es plausible estimar la concentración de BDNF a nivel cerebral y evaluar sus efectos.

En adultos mayores y en pacientes con EA la expresión de BDNF suele reducirse (Lautenschlager *et al.*, 2008). Dicha disminución en los niveles de BDNF se atribuye a la toxicidad propia de la patología amiloide. En etapas avanzadas de la EA, el BDNF se encuentra muy disminuido tanto en corteza como en hipocampo (Cho et al., 2015). A su vez, Lourenco y colaboradores, encontraron una correlación positiva entre rendimiento cognitivo y niveles de BDNF, e inversamente correlacionados con los niveles de A β en humanos (Lourenco et al., 2020). Erickson y colaboradores correlacionaron la disminución del volumen cerebral en pacientes con EA con los niveles de BDNF periféricos y con las funciones cognitivas en adultos mayores. Los autores evaluaron a diferentes pacientes en tareas de memoria espacial y encontraron que, aquellos sujetos de mayor edad con concentraciones más de bajas de BDNF, presentaban un peor rendimiento cognitivo y un hipocampo de menor volumen en comparación con el grupo más joven. Sin embargo, con independencia de la edad de los participantes, los bajos niveles de BDNF se asociaron con un peor rendimiento en la prueba de memoria espacial y un menor volumen en el hipocampo (Erickson et al., 2010, 2011). Se ha encontrado evidencia en cultivos de hipocampo tratados con

BDNF, donde el tratamiento aumentó la densidad de neuronas del área CA1 del hipocampo. Por otro lado, la aplicación de BDNF humano en el hipocampo de ratas condujo a una mejora de la memoria de corto plazo en dichos animales en comparación con grupos control (Alonso et al., 2002).

En los últimos años se ha descrito un polimorfismo en el BDNF, que es la sustitución de valina en su posición 66 por una metionina (Val66Met) (Ieraci *et al.*, 2016). La sustitución de Val66Met podría alterar el procesamiento de BDNF, y consecuentemente la señalización de BDNF con el receptor de tirosina quinasa tipo B (Sanchez *et al.*, 2011). Tanto la producción como la liberación de BDNF requiere un complejo procesamiento en diversas etapas, las cuales parecerían estar reguladas por la presencia del polimorfismo Val66Met. En tal sentido, diversos hallazgos experimentales han encontrado que el polimorfismo Val66Met afecta la función del BDNF al alterar tanto su procesamiento, su distribución y su liberación (Gomes de Assis y Hoffman, 2022). Interesantemente, se observó que esta variante presenta una gran susceptibilidad tanto para el deterioro cognitivo como para el EF (Phillips *et al.*, 2014), debido a que se ha encontrado evidencia referida a que el polimorfismo BDNF Val66Met perjudica los efectos beneficiosos inducidos por el EF tanto en el comportamiento como en la neuroplasticidad (Ieraci *et al.*, 2016). Coincidentemente, la atrofia hipocampal se ha visto asociada a la presencia de dicho polimorfismo (Terracciano et al., 2010; Hajek, Kopecek y Höschl, 2012). Este polimorfismo se encuentra en un 20 a 30% en las poblaciones genotipadas que sufren trastornos neurológicos (Gomes de Assis y Hoffman, 2022). Aunque la presencia de Val66Met por sí solo no constituye un factor determinante para el diagnóstico de neuropatología, diversos estudios han encontrado fuertes correlaciones entre este polimorfismo, distintos trastornos neurocognitivos y el rendimiento cognitivo, implicando que podría considerarse un factor relevante para el desarrollo de patologías neurocognitivas por su impacto negativo en la función cerebral (Erickson y Kramer, 2009; Gomes de Assis y Hoffman, 2022). Lograr comprender la relación entre los perfiles genéticos y la respuesta tanto a la enfermedad como al EF, posibilitará la prescripción de tratamientos no farmacológicos individualizados.

Dado que el EF estimula la síntesis de esta neurotrofina, en las últimas décadas se ha desarrollado un gran interés en el BDNF debido a su vínculo con la cognición y se ha propuesto al EF como medio para optimizar su síntesis. Diversos estudios, realizados tanto en humanos como en animales, han encontrado relación entre el EF, el incremento de la concentración plasmática y sérica de BDNF y la función cognitiva (Cotman, Berchtold y Christie, 2007; Flöel *et al.*, 2010; Okonkwo *et al.*, 2014; Hung *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019; Sewell *et al.*, 2023). Incluso se ha encontrado evidencia en roedores que se entrenaron de manera continua durante 3 meses en rueda de correr, donde el BDNF permanece elevado hasta una semana luego de completar el tiempo de entrenamiento (Berchtold *et al.*, 2005). Dichos estudios indican que puede haber beneficios potenciales en la mejora de la expresión y liberación de BDNF inducida por el EF en el cerebro. Aunque dicho efecto requiere de nuevas investigaciones, se ha demostrado una correlación entre el EF, los niveles de BDNF y el beneficio cognitivo (Rasmussen et al., 2009; Yarrow et al., 2010; Hill y Polk, 2019).

En roedores se ha demostrado que el EF voluntario genera la proliferación y maduración de nuevas neuronas granulares en el giro dentado del hipocampo, como así también un incremento en la

síntesis de BDNF. La forma mediante la cual el EF estimula la producción de BDNF aún no está comprendida en totalidad. Sin embargo, se cree que la activación repetitiva de las neuronas aumenta tanto la expresión como la liberación de neurotrofinas, modulando la transmisión sináptica y la conectividad (Loprinzi y Frith, 2019). Por lo tanto, la actividad neuronal puede desempeñar un rol fundamental en la síntesis, secreción y señalización de neurotrofinas. Estos procesos podrían influir en la respuesta postsináptica, la morfología sináptica, la liberación de neurotransmisores presinápticos y la excitabilidad de la membrana, todos factores que determinan la actividad circuital (Loprinzi y Frith, 2019). Se cree que la expresión del ARNm del BDNF se encuentra regulada por la actividad neural. De esta manera la actividad neural reiterada y persistente producida durante el EF en regiones corticales asociadas a la planificación, ejecución y control motor, podría facilitar la liberación de neurotrofinas (Loprinzi y Frith, 2019). Se ha demostrado que la activación epileptogénica de las sinapsis glutamatérgicas aumenta la expresión del ARNm de BDNF en el hipocampo de ratas (Bathina y Das, 2015). El aumento de la actividad sináptica inducida por los agonistas del receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) generó un aumento momentáneo de los niveles del ARNm que codifican BDNF y del ARNm del receptor de tirosina quinasa tipo B en hipocampo y corteza (Bathina y Das, 2015). También se ha demostrado que la estimulación optogénica incrementó los niveles de ARNm de BDNF en las capas II-III y IV de la corteza visual de roedores (Castren et al., 1992). En la misma línea la estimulación de los pelos sensoriales o bigotes de los roedores estimuló la expresión de ARNm del BDNF en la corteza somato-sensorial (Bathina y Das, 2015). Sumado a esto, la estimulación eléctrica necesaria para inducir potenciación a largo plazo en el hipocampo de roedores, también aumenta la expresión de BDNF (Bathina y Das, 2015). De manera interesante, se observan aumentos en la síntesis y liberación de BDNF luego de realizar EF. En el hipocampo, por ejemplo, se ha demostrado que el EF induce modificaciones epigenéticas en el gen BDNF en respuesta al EF y aumenta la expresión y disponibilidad de BDNF en el cerebro (Sølvsten *et al.*, 2018). De esta manera se podría relacionar la acción beneficiosa del EF para mejorar la memoria y prevenir el desarrollo de la EA mediante el incremento en la síntesis y secreción de BDNF (Ferris, Williams y Shen, 2007; Bathina y Das, 2015; Valenzuela *et al.*, 2020). Diversas investigaciones actuales en roedores encontraron que correr voluntariamente en rueda de manera crónica incrementa los niveles de ARNm de BDNF en el hipocampo y en la corteza de ratones con respecto a su nivel de reposo previo al EF; al mismo tiempo que logra suprimir la regulación a la baja de proteínas sinápticas y revertir el deterioro de memoria a corto y largo plazo, en etapas tempranas y tardías de la EA (Rasmussen *et al.*, 2009; Cho *et al.*, 2015). A su vez, hallazgos actuales han demostrado que correr voluntariamente de manera crónica produce un alivio del deterioro cognitivo tanto en pacientes con EA, en población de adultos mayores con DCL, y en animales con EA (Cho *et al.*, 2015). De esta manera, independientemente de la etapa de la patología de la EA el EF podría constituir un valioso recurso no farmacológico para combatir el deterioro cognitivo ocasionado por la EA (Cho *et al.*, 2015).

Debido a esto en los últimos años se ha asociado al EF como un inductor clave, en la producción de BDNF, y a este último como un mediador potencial en los beneficios cognitivos asociados al EF en la EA (Wang y Holsinger, 2018). Específicamente, en pacientes con EA, se ha encontrado evidencia que respalda que el EF aumenta los niveles plasmáticos de BDNF (Coelho et al., 2014). A su vez, la practica regular de EF dosificado parece aumentar los niveles basales de BDNF, y a su vez mejorar

la función cognitiva en adultos mayores y pacientes con EA (Lautenschlager *et al.*, 2008). Si bien, tanto el entrenamiento cognitivo como el EF logran mejorar la función cognitiva, solo el EF logra elevar sustancialmente los niveles plasmáticos de BDNF. Estos antecedentes permiten hipotetizar que los efectos del EF a nivel cognitivo serían mediados en gran parte por el BDNF (Langdon y Corbett, 2012). Se ha demostrado que el BDNF, aumenta luego del EF, siendo la región del giro dentado del hipocampo la región con mayor expresión (Cotman, Berchtold y Christie, 2007). Esta zona en particular constituye una de las regiones más vulnerables al envejecimiento y la neurodegeneración (Cotman, Berchtold y Christie, 2007; Phillips *et al.*, 2014). No obstante, esta región es una de las dos regiones del sistema nervioso central que mantienen la capacidad de neurogénesis adulta en mamíferos. Como mencionamos anteriormente, dicha capacidad neurogénica se ve potenciada de manera considerable por la práctica de ciertas modalidades de EF (Phillips *et al.*, 2014).

3.1.1.B Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I

Otro factor trófico que es regulado por el EF y con potenciales efectos benéficos a nivel cognitivo es el factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) (Sølvsten *et al.*, 2018). El IGF-I, es un factor trófico importante para el crecimiento y las funciones metabólicas. Las principales fuentes de producción de IGF-I son los músculos, el hígado y el cerebro. Se ha observado que altas concentraciones de esta cadena polipeptídica de 70 aminoácidos son liberadas por el hígado. Las células epiteliales que forman el plexo coroideo contienen receptores de IGF-I, lo que posibilita el ingreso de IGF-I al cerebro a través del LCR. Así mismo, en el cerebro, las células que desempeñan un rol crucial en la producción de IGF-I son los macrófagos perivasculares y la microglía. Aunque en los últimos años, se ha demostrado que las células endoteliales de los vasos sanguíneos y las células musculares lisas vasculares también producen IGF-I. Los niveles de IGF-I son bajos al nacer y aumentan hasta los 20 años de edad, y a partir de allí disminuyen de manera gradual (Phillips *et al.*, 2014). Se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de IGF-I y el rendimiento cognitivo en adultos mayores sanos (Arwert, Deijen y Drent, 2005).

La liberación periférica de IGF-I podría jugar un papel importante en la inducción de la proliferación celular en el giro dentado del hipocampo, debido a que la administración periférica de IGF-I puede aumentar el número de neuronas recién nacidas en dicha región en ratas (Phillips *et al.*, 2014), mientras que la infusión crónica de un anticuerpo anti-IGF-I bloquea la neurogénesis adulta inducida por EF voluntario (Phillips *et al.*, 2014). Por otro lado, aquellos ratones que carecen de IGF-I muestran una reducción significativa en el número de células granulares en el giro dentado del hipocampo, y presentan a su vez, una disminución en el número de neuronas piramidales del hipocampo (Phillips *et al.*, 2014).

Por otro lado, diversos estudios con ratas han demostrado que el EF se asocia con un aumento en la cantidad de IGF-I en el LCR y en sistema circulatorio. En particular, los niveles de IGF-I se correlacionan con la aptitud física y los índices de masa corporal (Phillips *et al.*, 2014). Sølvsten y colaboradores encontraron que el EF aumentó la expresión del ARNm de IGF-I en el hipocampo (Sølvsten *et al.*, 2018). En el mismo sentido, se ha encontrado evidencia que muestra que los niveles

de IGF-I en adultos mayores cognitivamente normales presentan una correlación positiva con el funcionamiento cognitivo, evaluado con el MMSE (Arwert, Deijen y Drent, 2005).

3.1.2 El EF y su influencia sobre la proteinopatías de la EA

Los efectos del EF en relación a los depósitos de A β pueden ser evaluados mediante PET (Grothe *et al.*, 2017). Mediante esta metodología, se ha encontrado evidencia en relación a que el EF podría disminuir los depósitos de A β a nivel cerebral (Brown *et al.*, 2013). Se ha encontrado suficiente evidencia a su vez, de que la reducción de la proteína A β en el cerebro ha ocasionado una desaceleración del deterioro cognitivo (Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023).

En el mismo sentido se ha encontrado evidencia en estudios con ratones transgénicos que el EF logró disminuir la carga de A β , y la fosforilación de la proteína Tau; y que por tanto podría considerarse una terapia no farmacológica para combatir el deterioro cognitivo (Cho *et al.*, 2015; Tapia-Rojas *et al.*, 2016).

Soportando esta idea, Brown y colaboradores informaron de niveles bajos de Tau mediante PET encontrados en adultos mayores sanos que realizaban EF de manera frecuente (Brown, Peiffer y Rainey-Smith, 2019). Mientras que Head y colaboradores encontraron que sujetos sedentarios portadores del alelo APOE4, presentaron una mayor carga amiloide cerebral que los sujetos portadores del alelo APOE4 que realizaban EF de manera regular (Head *et al.*, 2012). Más aún, Frederiksen y colaboradores informaron de un análisis en adultos sin patologías cognitivas de entre 60 y 95 años, que evidenciaba que mayores niveles de EF se asociaban a una merma en la carga amiloide encontrada a nivel cerebral de portadores de APOE4 (Frederiksen *et al.*, 2019).

De esta manera el EF como agente “reductor” de la carga amiloide podría constituir un valioso recurso en relación al deterioro cognitivo. Sin embargo, en el campo, aún existen controversias acerca de la relación entre la carga amiloide y la mejora de la cognición (Ackley *et al.*, 2021; Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023). Si bien existen estudios con resultados contradictorios a la hora de evaluar los efectos del EF sobre la patología amiloide y la proteína tau, esto podría deberse a la utilización de distintos tipos de animales, en edades y etapas de la patología diferentes, el tipo de EF realizado, la intensidad o su duración. Los avances actuales en las neuroimágenes, posibilitará en los próximos años clarificar aún más el vínculo entre el EF y la proteinopatías asociadas a la EA en la población humana.

3.1.3 El EF y los cambios en RMI

Los cambios en relación a la sustancia gris y a la estructura de regiones clave como el hipocampo pueden estudiarse mediante RMI, seguidos de análisis basado en voxels y la correspondiente cuantificación estadística (Ridgway *et al.*, 2008).

Durante la senescencia el volumen del hipocampo se reduce un 1,5% anual en sujetos sin demencia, lo que correlaciona con el deterioro cognitivo (Pratt *et al.*, 2014; Armstrong *et al.*, 2020). Diversas investigaciones encontraron evidencia de que el EF presenta efectos positivos en el volumen hipocampal y en el volumen cortical en todas las edades y en todas las condiciones, sea con o sin DCL o EA, logrando atenuar el declive en el volumen que acontece con el tiempo en la senescencia

(Colcombe y Kramer, 2003; Honea *et al.*, 2009; Erickson y Kramer, 2009; Erickson *et al.*, 2011; Erickson, Weinstein y Lopez, 2012; Brown *et al.*, 2013 ; Phillips *et al.*, 2014; Teixeira *et al.*, 2016; Firth *et al.*, 2018; Tarumi *et al.*, 2019). Erickson y colaboradores encontraron que un mayor nivel de EF correlaciona con mayores volúmenes tanto frontales, occipitales, como entorrinal e hipocampal, 9 años después. El mayor nivel de sustancia gris encontrado, junto con mayores niveles de EF, redujo el riesgo de deterioro cognitivo al doble en comparación con población sedentaria (K. I. Erickson *et al.*, 2010). En otro estudio relevante Ten Brinke y colaboradores, analizaron durante 6 meses a pacientes mujeres mayores que, a pesar de ser seleccionadas de manera aleatoria, padecían de probables afecciones relacionadas al DCL. Los autores encontraron evidencia de que el EF generó un aumento significativo del volumen del hipocampo (Ten Brinke *et al.*, 2015).

Por otro lado, se ha vinculado al EF con una mejor integridad del tracto de sustancia blanca en los lóbulos frontales y temporales, como así también en el fascículo uncinado y el cíngulo; y con incrementos en los volúmenes de sustancia gris en las áreas frontal inferior, parietal y temporal; y mayores volúmenes corticales totales (Erickson *et al.*, 2007; Marks *et al.*, 2007; Flöel *et al.*, 2010; Bugg y Head, 2011; Voss *et al.*, 2013).

Estas orientaciones en la investigación resultan promisorias para futuros hallazgos. En tal sentido, próximas investigaciones deberían indagar los diferentes efectos propiciados por las distintas modalidades de EF, a mediano o largo plazo, observando las modificaciones tanto en RMI como en el porcentaje de sujetos que en los plazos estipulados pasen de su condición saludable a DCL o EA, y contrastarlo con un grupo control que realice actividades sedentarias como *stretching* o que directamente no realiza EF alguno.

3.1.4 El EF y los cambios observados por fMRI

Las modificaciones relacionadas con la conectividad funcional y el flujo sanguíneo cerebral se evalúan mediante fMRI (Preti, Bolton y Van De Ville, 2017). Algunas investigaciones han demostrado que el EF produce cambios en la función cerebral mediante la utilización de imágenes por fMRI (Colcombe *et al.*, 2003).

En la actualidad, existe cierto consenso al valorar la efectividad del EF como variable que favorece la conectividad de la red neuronal por defecto que se encuentra disminuida tanto en la EA como en el envejecimiento normal. Tanto durante el DCL, como en la EA, los patrones de conectividad neuronal se vuelven menos eficientes, en especial la corteza cingulada posterior y precúneo (Zhou *et al.*, 2015). Así mismo, la capacidad aeróbica, mensurada mediante el VO₂max (Consumo máximo de oxígeno) se ha asociado con la conectividad de la red neuronal por defecto (Voss *et al.*, 2010).

Distintas investigaciones han demostrado que el VO₂max y el EF de modalidad aeróbica resultan efectivos como agentes protectores, e incluso, restauradores, frente al deterioro cognitivo en los adultos mayores (Voss *et al.*, 2013). Chirles y colaboradores encontraron en pacientes con DCL una mayor conectividad funcional en la corteza cingulada posterior y precúneo, luego de realizar 3 meses de EF de modalidad aeróbica de intensidad baja y moderada (Chirles *et al.*, 2017). Por lo tanto, la conectividad de la red neuronal por defecto podría constituir una variable adecuada para

valorar la relación entre DCL, EA y el EF, y establecer protocolos de intervención terapéutica. Sin embargo, aún se requiere profundizar en este campo, y clarificar la modalidad adecuada de EF, la duración y la frecuencia de los estímulos, para poder establecer estrategias terapéuticas y preventivas precisas.

3.2 Efectos del EF a nivel cardiovascular asociados a la neurocognición

Si bien en la actualidad, la hipótesis amiloide en la etiología de la EA presenta una explicación ampliamente respaldada, resulta muy probable que esta compleja patología presente múltiples etiologías (Jagust, Teunissen and DeCarli, 2023). Durante la senescencia, los mecanismos patológicos que subyacen al deterioro cognitivo son más complejos que la simple acumulación de las proteínas A β y tau. En los últimos años, se ha acumulado suficiente evidencia que respalda que diversos factores aumentan la probabilidad de desarrollar demencia. Estos factores incluyen tanto enfermedades vasculares, inflamación y otras proteinopatías (DeCarli et al., 2019). Además, se ha encontrado que la EA comparte mecanismos fisiopatológicos comunes con las enfermedades cardiovasculares (Raji *et al.*, 2016). De esta manera, existe cierto consenso en la actualidad, tanto en que el componente cardiovascular resulta crucial en la contribución al deterioro cognitivo (Jagust, Teunissen and DeCarli, 2023) como en la relación íntima que existe entre las enfermedades vasculares y la EA (ver Figura 21) (Raji et al., 2016).

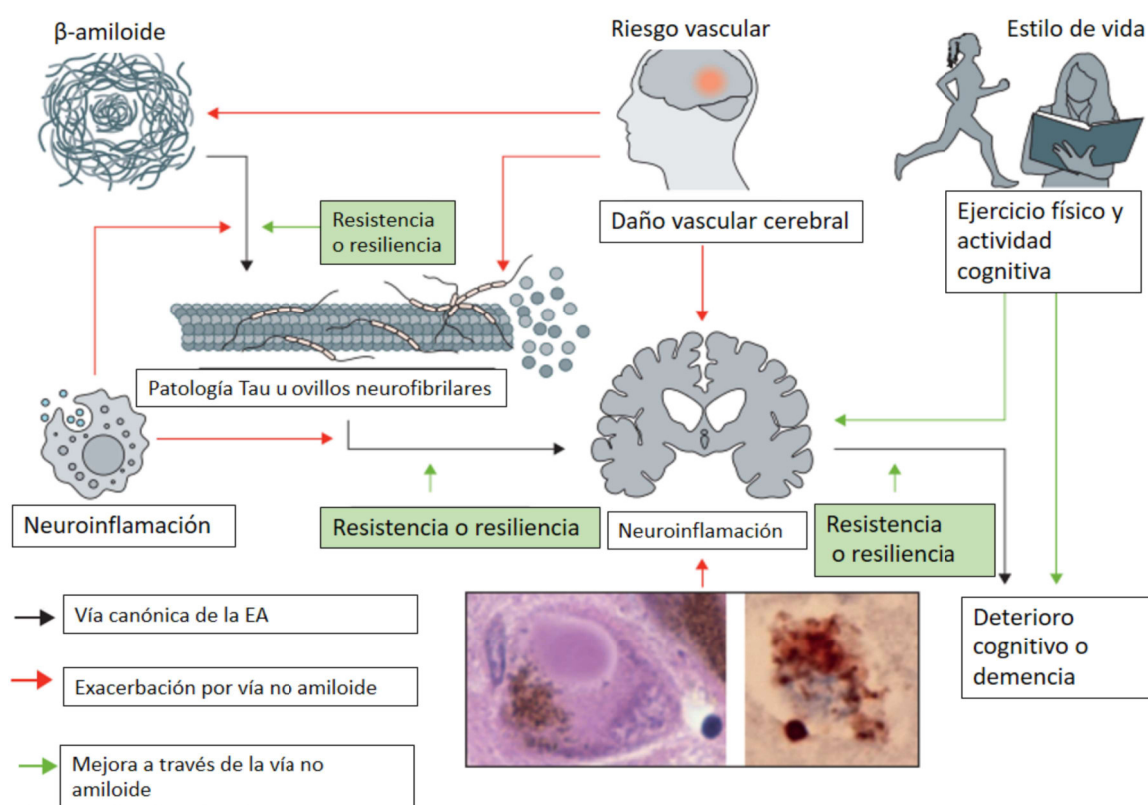


Figura 21. Se observa como los factores cardiovasculares incrementan los riesgos de deterioro cognitivo y demencia. La vía canónica o más aceptada en la actualidad en la progresión a la demencia y el deterioro cognitivo, se corresponde con la vía amiloide (flechas negras). La misma se inicia con la carga $A\beta$ que conduce a la agregación de la proteína tau, y conlleva a la neurodegeneración y posterior deterioro cognitivo y finalmente a la demencia. A su vez, esta vía puede ser influenciada por otras variables que podrían incrementar los riesgos de progresión hacia la EA. Los factores que incrementan los riesgos de demencia (flechas rojas) abarcan enfermedades vasculares, inflamación y proteinopatías. Los factores que podrían considerarse factores protectores frente a la demencia y al deterioro cognitivo incluyen el EF, buenos hábitos de vida, resistencia y resiliencia frente a las enfermedades. Modificada a partir de Jagust, Teunissen y DeCarli, 2023.

La reología sanguínea caracteriza las propiedades físicas del flujo sanguíneo, y puede evaluarse mediante parámetros como la viscosidad sanguínea, la viscosidad plasmática, la deformabilidad de los glóbulos rojos y la agregación eritrocitaria (Valeanu, Ginghina and Bubenek-Turconi, 2021). El colesterol total junto con los triglicéridos, afectan sustancialmente la reología sanguínea, pudiendo interferir con la salud cerebrovascular. Esto se debe a que un gran porcentaje de sangre fluye a través del cerebro, ya que las neuronas presentan el mayor metabolismo de todas las células del organismo, requiriendo constantemente de irrigación y nutrientes, y produciendo a su vez, un gran número de metabolitos residuales. Una merma en la circulación cerebrovascular acarrea inconvenientes tanto a la hora de eliminar desechos como a la hora de aportar oxígeno y nutrientes requeridos para el elevado metabolismo neural. La viscosidad sanguínea es una medida de respuesta a la dificultad que encuentra la sangre al fluir a través de los distintos vasos. Al estar aumentada puede dificultar el flujo sanguíneo al cerebro y aumentar la probabilidad de formación de coágulos

sanguíneos (Valeanu, Ginghina and Bubenek-Turconi, 2021). La condición de los vasos sanguíneos pequeños para el flujo sanguíneo cerebral y el concomitante aporte de nutrientes son considerados fundamentales para la salud neurocognitiva (Phillips *et al.*, 2014). Los pequeños vasos se ven afectados por un aumento de la viscosidad sanguínea, a la vez que una merma en la elasticidad de los vasos puede ocasionar un estrechamiento mayor y propiciar microlesiones vasculares a nivel cortical. A su vez, el microinfarto y las modificaciones subsecuentes, presentan un efecto negativo sobre la cognición, independientemente o no de la influencia de los depósitos de A β y tau (Koncz and Sachdev, 2018).

Diversos estudios han demostrado que la presencia de factores de riesgo cardiovasculares como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, la velocidad de onda de pulso, la obesidad, la diabetes o fumar (conocidos juntos como el perfil de riesgo de Framingham para enfermedades cardiovasculares), se asocian con un mayor riesgo de sufrir un deterioro cognitivo con o sin la presencia de la EA (Jefferson *et al.*, 2015; Viticchi *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2017; Valenzuela *et al.*, 2020). Por otro lado, existe una fuerte correlación entre la obesidad y el riesgo de EA. Un estudio reciente encontró que un mayor índice de tejido adiposo correlaciona inversamente con el volumen de sustancia gris (Hamer and Batty, 2019). A su vez, la presión arterial elevada, suele estar asociada a los riesgos de EA en la mediana edad (Valenzuela *et al.*, 2020). La diabetes podría también asociarse con un mayor riesgo de demencia según lo indican algunas investigaciones actuales que relacionan dicha patología con sus múltiples factores asociados como la hiperglucemia, los procesos inflamatorios crónicos y el deterioro vascular (Cotman, Berchtold and Christie, 2007; Kalaria *et al.*, 2008; Ninomiya, 2014; Chatterjee *et al.*, 2016; Hanyu, 2019). A su vez en autopsias de pacientes con EA se suele observar el agregado de A β en los vasos sanguíneos, lo que se conoce como angiopatía cerebral amiloide, lesiones vasculares, como la aterosclerosis, la arteriosclerosis y el infarto cerebral (Jagust, Teunissen and DeCarli, 2023). En poblaciones de edades medias y avanzadas se demostró que la presencia de los factores de riesgo cardiovasculares descritos, presentan una correlación con diversas características observadas en la RMI asociadas al riesgo de demencia, como volúmenes corticales de lóbulos frontales y temporales reducidos, volúmenes subcorticales igualmente bajos, mayores volúmenes de hiperintensidades de sustancia blanca y un deterioro en la microestructura de la materia blanca en las vías de asociación y el tálamo (Cox *et al.*, 2019). No obstante, se desconocen los mecanismos de dicha interacción entre los factores de riesgo cardiovasculares y la EA.

Algunos autores sugieren que el flujo sanguíneo cerebral podría desempeñar un rol relevante en la asociación entre la EA y los factores de riesgo cardiovasculares (Valenzuela *et al.*, 2020). Una investigación reciente encontró que un aumento en la rigidez carotídea (que suele asociarse a la rigidez de la arteria cerebral local, y como tal es relevante en relación al flujo sanguíneo cerebral) se asocia con una mayor carga de A β cerebral en adultos con DCL (Pasha *et al.*, 2020). A su vez, un menor flujo sanguíneo en los lóbulos temporales y parietales se relaciona con una mayor carga de A β , lo que podría fundamentar el vínculo entre las enfermedades cardiovasculares y la EA (Mattsson *et al.*, 2014). Así mismo, se han encontrado evidencias de que los pacientes con EA presentan un menor flujo sanguíneo en los lóbulos frontal, temporal y parietal (Mattsson *et al.*, 2014). En el mismo sentido, el flujo sanguíneo cerebral reducido se asocia comúnmente con la

presencia de disfunción endotelial vascular y de hipertensión; por lo que su reducción se ha identificado como un sustancial cofactor del deterioro cognitivo y la EA (Valenzuela *et al.*, 2020).

Se ha encontrado evidencia de que el EF sostenido aporta beneficios que incluyen una mejora en los perfiles lipídicos, una reducción de los índices de obesidad, reducción de la frecuencia cardíaca basal, mejoras a nivel hemodinámico y de la reología sanguínea (Vuori, Lavie and Blair, 2013). Elevados niveles de EF han demostrado a su vez, ser fundamentales para una mejora en la función vascular y la condición de los vasos sanguíneos pequeños, así como para incrementar el flujo sanguíneo cerebral y el concomitante aporte de nutrientes (Schmidt *et al.*, 2013). A su vez, la práctica regular de EF conlleva beneficios en la función vascular, incluyendo la mejora de la elasticidad de los vasos sanguíneos y el flujo de sangre hacia el cerebro (Valeanu, Gingham and Bubene-Turconi, 2021). En los últimos años se ha acumulado evidencia que respalda la idea de que el EF puede disminuir el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular (Vuori, Lavie and Blair, 2013). Esto podría deberse a los efectos favorables que el EF tiene sobre la presión arterial, el perfil lipídico, la respuesta inflamatoria y otros factores de riesgo cardiovascular (Schmidt *et al.*, 2013; Valenzuela *et al.*, 2020).

La evidencia actual describe que el EF presenta un papel neuroprotector y conlleva a una mayor supervivencia neuronal, mediante la promoción de una mayor angiogénesis y neurogénesis, disminuyendo la inflamación y reduciendo los factores de riesgo cerebrovasculares (Cotman, Berchtold and Christie, 2007). A su vez, se ha demostrado que la administración de BDNF directamente sobre el giro dentado del hipocampo aumenta la angiogénesis (Phillips *et al.*, 2014). En un estudio pionero Colcombe y colaboradores encontraron una base biológica sólida para fundamentar el papel protector de la aptitud cardiovascular para la protección y optimización de la función cognitiva en adultos mayores (Colcombe and Kramer, 2003). Dichos autores encontraron una fuerte asociación entre los niveles elevados de actividad física, de aptitud cardiorespiratoria y menores pérdidas de sustancia gris y sustancia blanca, particularmente en la corteza prefrontal, parietal superior y temporal (Colcombe and Kramer, 2003).

Recientemente Shi y colaboradores sugirieron que mantener un sistema circulatorio saludable, en especial la retina y el cerebro, podría ser beneficioso para la prevención de la angiopatía cerebral amiloide y la EA (Shi *et al.*, 2023). En tal sentido, en los últimos años, diversas investigaciones han demostrado que el EF, en especial en su modalidad aeróbica y regular o crónica, disminuye el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares mediante el aumento de la angiogénesis, la mejora de la función del endotelio vascular, la protección contra la degeneración vascular y la aterosclerosis, mejoras en los índices de glucemia y la disminución del Índice de Masa Corporal, reduciendo la obesidad. A su vez podría revertir la disminución del flujo sanguíneo cerebral asociado a la vejez, mejorar el flujo sanguíneo cerebral, reducir la angiopatía cerebral amiloide y que potencialmente podría proteger frente al desarrollo de la EA (Tabla 11) (Ainslie *et al.*, 2008; Thomas *et al.*, 2012, 2020; Maliszewska-Cyna, Xhima and Aubert, 2016; Dougherty *et al.*, 2017; Fiuza-Luces *et al.*, 2018). Para sintetizar estos hallazgos, la Tabla 11 resume los principales trabajos consultados, las poblaciones estudiadas y los efectos observados sobre el flujo sanguíneo, la neurogénesis y la patología amiloide. Los estudios mencionados muestran de manera consistente que el EF de

modalidad aeróbica genera adaptaciones neurovasculares y neurogénicas protectoras en población de edad avanzada y en modelos de EA.

Tabla 11. Ejercicio físico y adaptaciones.

Población	Ejercicio físico realizado	Resultado obtenido	Referencia
Atletas máster de resistencia (+ de 75 años) vs grupo control sedentario de la misma edad	Aeróbico	*Mayor flujo sanguíneo cerebral	Thomas <i>et al.</i> , 2012
Adultos sedentarios	Aeróbico	*Mejoras en el flujo sanguíneo cerebral	Dougherty <i>et al.</i> , 2017; Ainslie <i>et al.</i> , 2008
Adultos sedentarios con DCL	Aeróbico	Mejoras en el flujo sanguíneo cerebral, que correlacionó con optimización de la memoria	Thomas <i>et al.</i> , 2020
Ratones con amiloidosis de EA Vs grupo control	Aeróbico	*Reducción angiopatía cerebral amiloide. *mejoras en la neurogénesis *mejoras en memoria espacial	Maliszewska-Cyna, Xhima and Aubert, 2016

En los últimos años se ha acumulado evidencia en relación a los mecanismos mediante los cuales los factores cardiovasculares incrementan los riesgos de deterioro cognitivo y demencia (Figura 21) (Jagust, Teunissen and DeCarli, 2023). De esta manera, existe en la actualidad evidencia sólida que sugiere que la realización de EF de manera regular favorece la mejora de la función cardiovascular, promoviendo una circulación cerebral más eficiente y una mejor salud de los vasos sanguíneos cerebrales. Esto puede ayudar a prevenir microinfartos, optimizar el metabolismo y la función cerebral. A su vez, se ha encontrado evidencia, que demuestra que el EF de modalidad aeróbica podría revertir la disminución del flujo sanguíneo cerebral asociado a la vejez y que potencialmente podría proteger frente al desarrollo de la EA.

3.2.1 Factor de crecimiento del endotelio vascular A

Según algunas investigaciones recientes, el EF también puede impactar sobre el sistema cardiovascular, mediante los efectos angiogénicos del factor de crecimiento del endotelio vascular A (Vegf-A) (Morland *et al.*, 2017). VegfA es uno de los primeros factores conocidos relacionado a los efectos beneficiosos del EF, debido a que se encuentra involucrado en la angiogénesis y la vasculogénesis (ver Figura 22). Además, actúa como un factor neurotrófico y se lo asocia a un rol clave en la neurogénesis hipocampal mediada por EF (Sølvsten *et al.*, 2018). El VegfA es inducido en respuesta a la hipoxia y contribuye a la restauración del flujo sanguíneo a las células y tejidos

que carecen de suficiente oxígeno. La activación del VegfA es mediada por el factor inducible por hipoxia-1, en las células que están sufriendo hipoxia (Sølvsten et al., 2018).

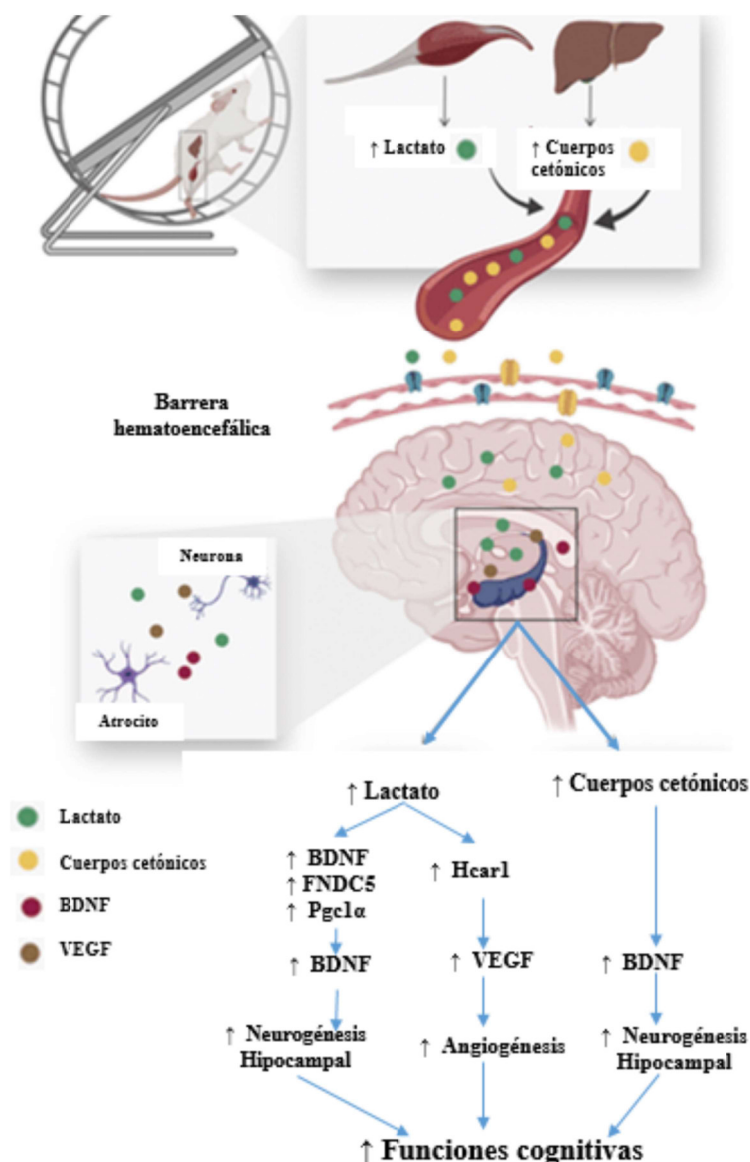


Figura 22. Cambios metabólicos inducidos por EF, a partir de la producción de cuerpos cetónicos y de lactato, podrían constituir factores protectores frente a la EA. Hcar1: receptor1 de ácido hidroxicarboxílico; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; FND5: proteína que contiene el dominio de fibronectina tipo III; MCT: transportadores de monocarboxilatos; Pgc1α: receptor alfa activado por proliferador de peroxisomas; VEGFA: factor de crecimiento endotelial vascular A. Modificada de Valenzuela 2020.

A su vez, existe un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la insuficiente neuroprotección proporcionada por el VegfA podría estar relacionada con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas (Sølvsten et al., 2018). Sølvsten y colaboradores sugieren que el EF conlleva a un remodelado epigenético de la expresión de VegfA en el hipocampo de roedores (Sølvsten *et al.*, 2018). En tal sentido sugieren que el remodelado epigenético de VegfA es uno de los mecanismos, junto con la adicional regulación epigenética de BDNF, mediante la cual el EF promueve los

beneficios asociados a la neurocognición (Sølvsten *et al.*, 2018). El EF de alta intensidad, provoca un aumento de la concentración de lactato en sangre producto de la vigorosa actividad muscular. La angiogénesis cerebral se produce a su vez, gracias a que el lactato producido durante el EF intenso aumenta los niveles cerebrales de VegfA (Morland *et al.*, 2017). Se ha demostrado que el lactato incrementa la expresión a nivel cerebral de VegfA; sin embargo, los mecanismos que subyacen dicha relación aún permanecen inciertos (Morland *et al.*, 2017).

3.2.2 Lactato

El lactato es una molécula generada durante el metabolismo anaeróbico en el cuerpo humano, como un subproducto de la glucólisis, y es considerado otra relevante molécula asociada al EF debido a su potencial rol en la neurocognición. El lactato se libera al torrente sanguíneo en respuesta a la contracción muscular ocurrida durante el EF de alta intensidad. Durante el EF intenso, los niveles de oxígeno resultan insuficientes para mantener el metabolismo aeróbico, lo que estimula tanto a los glóbulos rojos como a los miocitos a producir lactato. Los glóbulos rojos carecen de mitocondrias para llevar a cabo la fosforilación oxidativa, lo que contribuye a la producción de lactato. La mayor parte del lactato producido se libera a la circulación y puede ser convertida en piruvato en tejidos como el hígado o el corazón, para finalmente volver a producir glucosa. Además, como se observa en la Figura 23, el lactato reúne la condición de poder atravesar la barrera hematoencefálica y servir como fuente de energía en el cerebro de manera similar a lo ocurrido con los cuerpos cetónicos (Rody, De Amorim and De Felice, 2022). De esta manera, el lactato es considerado un poderoso sustrato energético para el SNC ante la merma en la disponibilidad de glucosa (Delezie and Handschin, 2018). En la actualidad, ya no se considera al lactato como un producto de desecho o el causante de la fatiga muscular (Brooks *et al.*, 2023). En cambio, se lo considera como un componente fundamental del metabolismo, de la señalización celular y un relevante promotor de múltiples procesos celulares (Brooks, 2018; Delezie and Handschin, 2018; Brooks *et al.*, 2023). El lactato actúa como mioquina en el tejido muscular en estado de reposo y como exercequina cuando es producido por el EF de alta intensidad (ver Figura 23) (Rody, De Amorim and De Felice, 2022; Brooks *et al.*, 2023). El lactato cumple un rol fundamental como intermediario en el metabolismo, en los procesos redox, en la biogénesis mitocondrial, en la regulación cardiovascular, pulmonar y neurológica (Brooks *et al.*, 2023).

Estudios recientes han revelado que el lactato desempeña un papel crucial en la regulación del BDNF en el hipocampo, mediante la regulación de la secreción de la mioquina llamada fibronectina tipo III que contiene el quinto dominio (FNDC5) /Irisina, que se sabe que aumenta la expresión de BDNF (Hayek *et al.*, 2019). En el mismo sentido, se demostró que la inhibición del transporte de lactato en el cerebro conduce a una merma en la expresión de BDNF en respuesta al EF (Hayek *et al.*, 2019). Por el contrario, la administración de lactato intraperitoneal incrementó la expresión de BDNF en el hipocampo de ratones y generó un incremento en sus funciones cognitivas (Hayek *et al.*, 2019). Estos hallazgos respaldan la importancia de la producción de lactato inducida por el ejercicio, ya que conduce a una mayor expresión de BDNF en el hipocampo (Rody, De Amorim and De Felice, 2022).

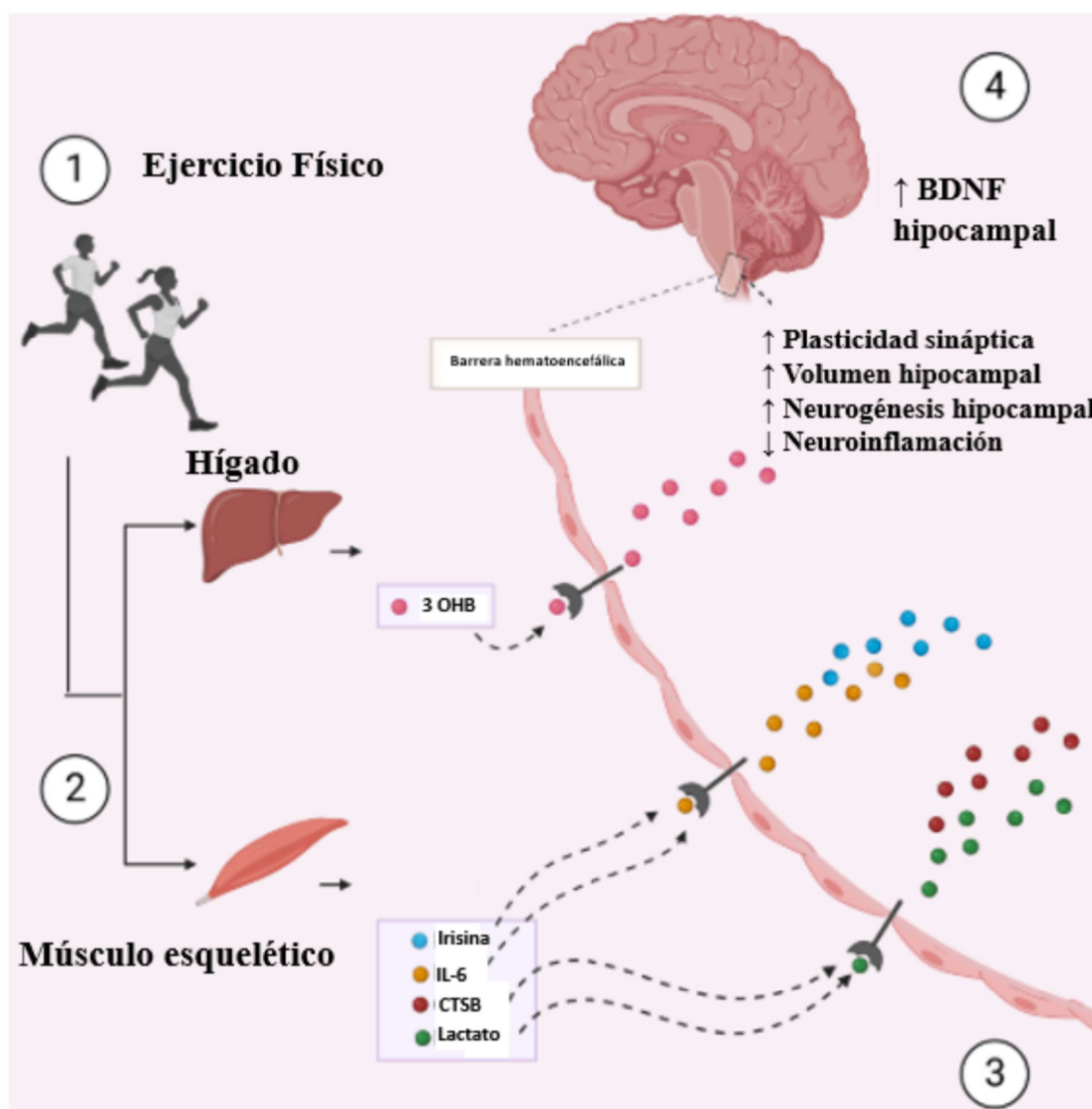


Figura 23. La comunicación entre la periferia y el cerebro estimulada por EF. Se observa como durante el EF los tejidos periféricos secretan exerquinas como Irisina, Interleucina -6(IL-6), Catepsina B (CTSB), o 3- Hidroxibutirato (3-OHB) y lactato, los cuales se consideran mediadores de los beneficios propiciados por el EF. Dichas exerquinas cruzan la barrera hematoencefálica, y aumentan los niveles de BDNF, el volumen hipocámpal y la neurogénesis; a la vez que disminuyen la neuroinflamación. Como resultado se produce un aumento de la conectividad sináptica y la memoria. Modificada de Rody 2022.

Se ha demostrado que el lactato, no solo constituye un sustrato metabólico para las neuronas, sino que además se comporta como molécula de señalización a nivel central e influye en la actividad neural, interviene en la señalización de la regulación del calcio, en la mielinización axonal y forma parte tanto de la angiogénesis como en la formación de memoria (Delezie and Handschin, 2018). Debido a la relevancia del hipocampo en procesos como la memoria, función afectada críticamente en la EA, el lactato podría desempeñar un papel importante en la prevención y en futuros tratamientos de dicha enfermedad. La llegada de lactato a las neuronas es fundamental, ya que se ha

demostrado que tanto la interrupción del transporte de lactato a los astrocitos, como la inhibición de la glucogenólisis en los astrocitos conlleva un deterioro en la memoria (Valenzuela *et al.*, 2020).

Estudios en humanos han revelado que la realización de EF de alta intensidad (90% de la máxima potencia de trabajo) resultó en valores de lactato en sangre más elevados, de aquellos encontrados a una intensidad moderada (70% de la máxima capacidad de trabajo), junto con mayores concentraciones plasmáticas de BDNF (Saucedo Marquez *et al.*, 2015). Esto podría resultar crucial a la hora de diseñar terapias protectoras a nivel cognitivo.

3.2.3 3-Hidroxibutirato

Durante el EF se produce en el hígado una molécula denominada D-b-hidroxibutirato (DBHB), la cual se distribuye por todo el cuerpo, atraviesa la barrera hematoencefálica y llega al hipocampo. Dicha molécula presenta la capacidad de modular la expresión de BDNF (Loprinzi and Frith, 2019). Los cuerpos cetónicos son moléculas derivadas de lípidos producidas por el hígado de los mamíferos en condiciones de baja disponibilidad de glucosa como sustrato energético tanto para el cerebro como para el hígado y el corazón (Monsalves-alvarez *et al.*, 2020). En la actualidad, los cuerpos cetónicos, principalmente el 3- Hidroxibutirato(3-OHB), y el β -hidroxibutirato (β -HB), una forma específica del 3-OHB que se utiliza como un indicador de los niveles de cuerpos cetónicos, están atrayendo gran atención debido a su posible rol terapéutico. Al atravesar la barrera hematoencefálica, pueden actuar como fuente de energía para las neuronas cuando los niveles de glucosa en el cerebro son insuficientes para mantener su funcionamiento normal. Se ha demostrado que pueden activar un promotor del gen BDNF en neuronas corticales cerebrales (Rody, De Amorim and De Felice, 2022). A su vez, algunas investigaciones recientes han sugerido que podrían tener un efecto protector en varias enfermedades neurodegenerativas (Yamanashi *et al.*, 2017). En el mismo sentido, se ha demostrado que las mismas, reducen el estrés oxidativo, la inflamación y la degradación de proteínas, al mismo tiempo que optimizan la eficiencia cardíaca (Monsalves-alvarez *et al.*, 2020). En la misma línea, se ha observado que los pacientes con EA presentan niveles más bajos de β -HB en el cerebro y en los glóbulos rojos en comparación con los grupos control (Shippy *et al.*, 2020).

Luego de la movilización y beta oxidación de los ácidos grasos, se produce un aumento de los cuerpos cetónicos (Rody, De Amorim and De Felice, 2022). Estas moléculas participan en la regulación del gasto energético-metabólico y son generadas por el hígado de los mamíferos en condiciones de baja disponibilidad de carbohidratos, como las producidas por inanición o por EF prolongado e intenso (Yamanashi *et al.*, 2017). En dichas condiciones, la oxidación mitocondrial del ATP (adenosina trifosfato) permite mantener sus niveles óptimos.

Durante el EF en modalidad aeróbica y prolongado, en especial en condiciones de baja disponibilidad de carbohidratos, el cuerpo puede presentar un estado de cetosis y producir β -HB como fuente de energía alternativa. Esto se produce cuando los niveles de glucosa en sangre disminuyen y el cuerpo comienza a utilizar los ácidos grasos como un sustrato energético principal para la obtención de energía. El EF aeróbico y crónico o regular, aumenta la capacidad oxidativa en los músculos esqueléticos. Esto implica una mayor capacidad para utilizar ácidos grasos y cuerpos

cetónicos, como el β -HB, como principal fuente de energía. Como resultado se produce una mayor producción y utilización de β -HB durante el EF. A su vez, la presencia de cuerpos cetónicos, durante la recuperación podría promover tanto la reparación muscular post esfuerzo, como la reducción de los procesos inflamatorios (Monsalves-alvarez *et al.*, 2020).

No se debe soslayar que la relación entre el β -HB y el EF podría depender de distintos factores como la modalidad del EF, su intensidad, el estado de cetosis, la disponibilidad de carbohidratos, una predisposición genética a un tipo de fibra muscular y la adaptación individual al EF. La mayor captación de cuerpos cetónicos durante el EF se relaciona con una mayor capacidad enzimática mitocondrial, que se verifica por la actividad de la citrato sintasa, una enzima clave para la conversión mitocondrial del β -HB a acetil-CoA (Monsalves-alvarez *et al.*, 2020). Esto se ha evidenciado en estudios con ratones luego de ser entrenados en modalidad aeróbica, donde los mismos presentan una elevada tasa de oxidación de β -HB, en comparación con los controles sanos (Monsalves-alvarez *et al.*, 2020).

Se ha encontrado evidencia de que los niveles circulantes de cuerpos cetónicos se correlacionan con los niveles de BDNF en el hipocampo de ratones sometidos a 6 semanas de EF voluntario, siendo mucho mayor a los observados en ratones sedentarios (Rody, De Amorim and De Felice, 2022). Por otro lado, en un estudio realizado en neuronas hipocampales de ratas, el tratamiento con β -HB demostró disminuir la toxicidad de $A\beta$, logrando generar una duplicación del número de células supervivientes al promover el crecimiento celular y de neuritas en comparación con las neuronas no tratadas. Estos hallazgos indican que el β -HB podría ser una de las moléculas responsables del aumento de BDNF observado durante el EF (Shippy *et al.*, 2020). En un estudio con ratas, Sleiman y colaboradores encontraron que el β -HB, metabolito liberado luego del EF, es capaz de inducir los promotores del gen BDNF de ratones. Dicha molécula aumenta luego del EF prolongado, induciendo la activación de promotores de BDNF. Durante 30 días de EF voluntario, los autores encontraron mayores niveles de BDNF cerebral en comparación con el grupo control. Mediante mediciones electrofisiológicas los autores observaron que el β -HB provocó un aumento en la liberación de neurotransmisores glutamatérgicos en las sinapsis hipocampales. Esto, posteriormente condujo mediante un mecanismo endógeno, a la inducción de BDNF mediante el EF (Sleiman *et al.*, 2016). De esta manera el EF aeróbico y prolongado induce la producción de cuerpos cetónicos como el β -HB, que al atravesar la barrera hematoencefálica estimula la producción de BDNF a nivel cerebral (Sleiman *et al.*, 2016; Hu *et al.*, 2018). Siguiendo esta línea, el β -HB podría ser relevante a la hora de conformar estrategias neuroprotectoras frente a enfermedades neurodegenerativas como el EA y otras formas de demencia (Rody, De Amorim and De Felice, 2022).

3.3 Efectos inmunológicos e inflamatorios asociados a la neurocognición propiciados por el ejercicio físico

3.3.1 Asociación entre los procesos inflamatorios y la patogénesis de la EA

En la actualidad se ha reunido una amplia evidencia en relación a que muchos de los cambios patológicos cerebrales, como la inflamación crónica podrían contribuir al desarrollo de la demencia (Gleeson *et al.*, 2011; Jagust, Teunissen and DeCarli, 2023). Un gran número de estudios han demostrado que las personas que realizan EF de manera regular padecen una menor incidencia de inflamaciones sistémicas y un menor grado de neurodegeneración y deterioro cognitivo (Cotman, Berchtold and Christie, 2007). Existen distintos mecanismos mediante los cuales el EF podría reducir la inflamación crónica. Investigaciones reconocidas indicaron que el EF mejora la condición inmunológica general relacionada con la neurocognición. Esto constituye un cambio en la concepción de la fisiopatología y la patogénesis de la EA, en la que se entendía a la hipótesis amiloide como su causa principal, con la concomitante acumulación del péptido A β , seguido de los ovillos neurofibrilares (Heppner, Ransohoff and Becher, 2015). Recientemente, un metanálisis de ensayos clínicos con fármacos reductores de la carga amiloide, concluyó que la reducción de los niveles amiloide como única variable terapéutica no mejora sustancialmente la función cognitiva (Ackley *et al.*, 2021). A su vez, el deterioro cognitivo y la demencia correlacionan con factores de riesgo vasculares y metabólicos en la mediana edad. Sin embargo, la manera en que los factores vasculares y metabólicos impactan en el rendimiento cognitivo aún no se comprende con claridad y se requieren nuevos estudios para dilucidarlos (MacIntosh *et al.*, 2020). En la misma línea, la neuroinflamación se consideraba hasta hace algunos años, como una respuesta a los eventos fisiopatológicos propios de la EA. Investigaciones actuales, han identificado que el sistema inmunitario cumple un rol determinante en el desarrollo de la patología de la EA. El cambio de paradigma no visualiza a la neuroinflamación solamente como un sistema responsivo a la aparición de las placas de A β y los ONF, sino que el proceso neuroinflamatorio contribuye a la patología en la misma medida o más aún que las placas seniles y los ONF (Heneka *et al.*, 2015). Estos hallazgos modifican ciertos objetivos terapéuticos y otorgan un mayor interés a otros actores como la microglía y múltiples citoquinas (Heppner, Ransohoff and Becher, 2015). La inflamación oxidativa y crónica ha sido postulada como una de las causas de neurodegeneración, mediante la regulación de los niveles de microARN relacionada a la EA (Prasad, 2017). Numerosos factores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la caspasa-1 o la interleucina 1 beta (IL-1 β), han sido asociadas con la neuropatología propia de la EA (Heneka *et al.*, 2015). Algunos estudios indican que los pacientes con DCL o EA evidencian valores elevados de caspasa-1 en el cerebro (Heneka *et al.*, 2013, 2015).

3.3.2 El rol de la microglía

La microglía desempeña un rol crucial en el vínculo entre las enfermedades neurodegenerativas y la inflamación. La neuroinflamación mediada por microglía resulta característica de las enfermedades neurodegenerativas. La microglía puede dividirse en dos formas opuestas, la microglía clásica (M1)

o la microglía alternativa (M2). No obstante, existen diferentes formas intermedias entre M1 y M2. La M1 se asocia a los intermediarios inflamatorios y se caracteriza por la neurotoxicidad y la inflamación. La M2, por su parte, induce un aumento de la actividad antiinflamatoria y neuroprotectora (Clayton, Van Enoo and Ikezu, 2017; Hopperton *et al.*, 2018; Guo, Wang and Yin, 2022). Los rasgos proinflamatorios de la EA conllevan a la expresión del fenotipo M1, un factor clave en la neurodegeneración (Clayton, Van Enoo and Ikezu, 2017). Investigaciones recientes han encontrado muestras *post mortem* en pacientes con EA que evidencian elevados niveles de M1 y bajos niveles de M2 (Hopperton *et al.*, 2018). Dependiendo de la clase de microglía activada, sus efectos en la neuroinflamación pueden resultar tanto dañinos como protectores en las enfermedades neurodegenerativas como la EA. Investigaciones actuales han demostrado que el equilibrio entre la polarización de M1/M2, podría constituir una estrategia terapéutica protectora frente a la EA. La modificación de la relación M1/M2, favoreciendo la polarización de M2 en detrimento de M1 podría constituir una estrategia significativa (Guo, Wang and Yin, 2022).

Se han encontrado evidencias en modelos de ratones de que el EF promueve la conversión del fenotipo M1 a M2 (He *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2017; Lu *et al.*, 2017). Dicha modificación en el fenotipo expresado se acompañó a su vez, de un incremento en la expresión de citoquinas antiinflamatorias como la Interleucina 4 β y la Interleucina 10 β , y una disminución de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1B β (Lu *et al.*, 2017). De esta manera el EF podría constituir un eficaz recurso como modulador de la expresión fenotípica de la microglía, al promover el fenotipo relacionado a efectos antiinflamatorios y facilitando eventualmente la mejora de la función cognitiva (He *et al.*, 2017; Jiang *et al.*, 2017; Lu *et al.*, 2017).

El inflamosoma constituye un complejo multiprotéico propio del sistema inmunitario que favorece la activación de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β e IL-18). En la EA, la activación del componente NLRP3 del inflamosoma inducida por la presencia de A β desempeña un rol importante en la progresión de dicha enfermedad a través de la inflamación crónica. En un estudio realizado en ratones, la inhibición del inflamosoma NLRP3 redujo la inflamación y una conversión hacia microglía del fenotipo M2, disminuyó la acumulación de A β y produjo una mejora de la función cognitiva y de la plasticidad sináptica del hipocampo (Heneka *et al.*, 2013; Olsen and Singhrao, 2016).

3.3.3 Citoquinas

En los últimos años se ha trabajado en dilucidar los posibles mecanismos mediante los cuales el EF ejerce sus efectos positivos a nivel cognitivo, aumentando así las evidencias sobre las interacciones cruzadas entre el musculo esquelético y distintos órganos. La contracción muscular produce una miríada de mioquinas, unas citoquinas liberadas en el torrente sanguíneo, que influyen e inducen múltiples beneficios en distintos órganos y tejidos, entre ellos el cerebro (ver Figura 24) (Delezie and Handschin, 2018). Estas citoquinas, son mediadores de la inflamación (Rubio-Perez and Morillas-Ruiz, 2012), que al ser liberadas por los músculos presentan acciones parácrinas, endócrinas y autócrinas (Brooks *et al.*, 2023). Debido a esto, en los últimos años las citoquinas han sido muy estudiadas, ya que se cree que podrían ser las responsables de los efectos beneficios del EF.

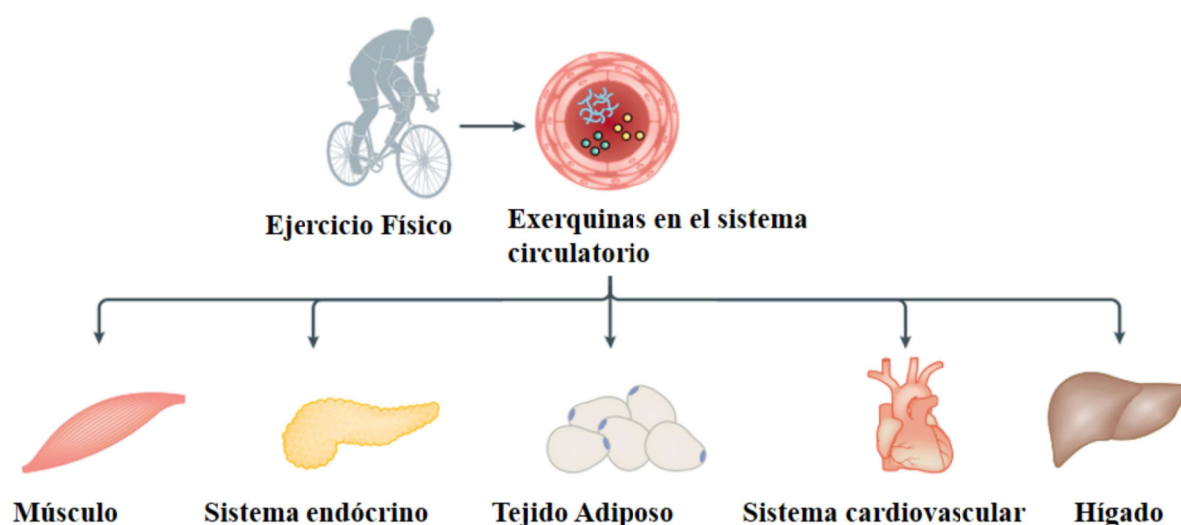


Figura 24. Las citoquinas y su influencia sobre el sistema cardiometabólico. Durante el EF se liberan diferentes citoquinas a la circulación sistémica, incluidas las proteínas, los metabolitos y las vesículas extracelulares, e inciden de manera directa sobre diferentes sistemas. A nivel del sistema cardiovascular, las citoquinas mejoran tanto la vascularización como la angiogénesis. A su vez, mejora la presión arterial, la función endotelial, lo que genera efectos protectores a nivel del sistema cardiovascular. A nivel del tejido adiposo, las citoquinas aumentan la captación de ácidos grasos, mejorando la lipólisis, la termogénesis y el metabolismo glucolítico. A nivel hepático, las citoquinas, mejoran sustancialmente el metabolismo de la glucosa y la absorción de ácidos grasos. A nivel muscular, las citoquinas optimizan la formación, reparación y el mantenimiento muscular, la captación de glucosa, la capacidad de oxidación lipídica, la biogénesis mitocondrial y la capilarización muscular. A nivel pancreático, las citoquinas influyen en la secreción de insulina. Modificada de Chow 2022.

Chow y colaboradores utilizan el término exerquinas para referirse a las citoquinas liberadas por distintos tejidos en respuesta al EF y que ejercen su función a distancia. Estas citoquinas, son consideradas factores de señalización liberadas en respuesta al EF y ejercen su función mediante distintas vías (Chow *et al.*, 2022). Resulta fundamental intentar comprender el rol de las citoquinas en respuesta al EF para confeccionar una posible terapia protectora frente a la EA. El músculo esquelético constituye un órgano endócrino. Como tal, desempeña un papel fundamental en la homeostasis metabólica gracias a la producción de estas mioquinas. Estas últimas, actúan como hormonas, que son liberadas en relación a la contracción muscular (ver Figura 25) (Luz María Trujillo, Daniela García and Astrid Von Oetinger, 2016; Chow *et al.*, 2022).

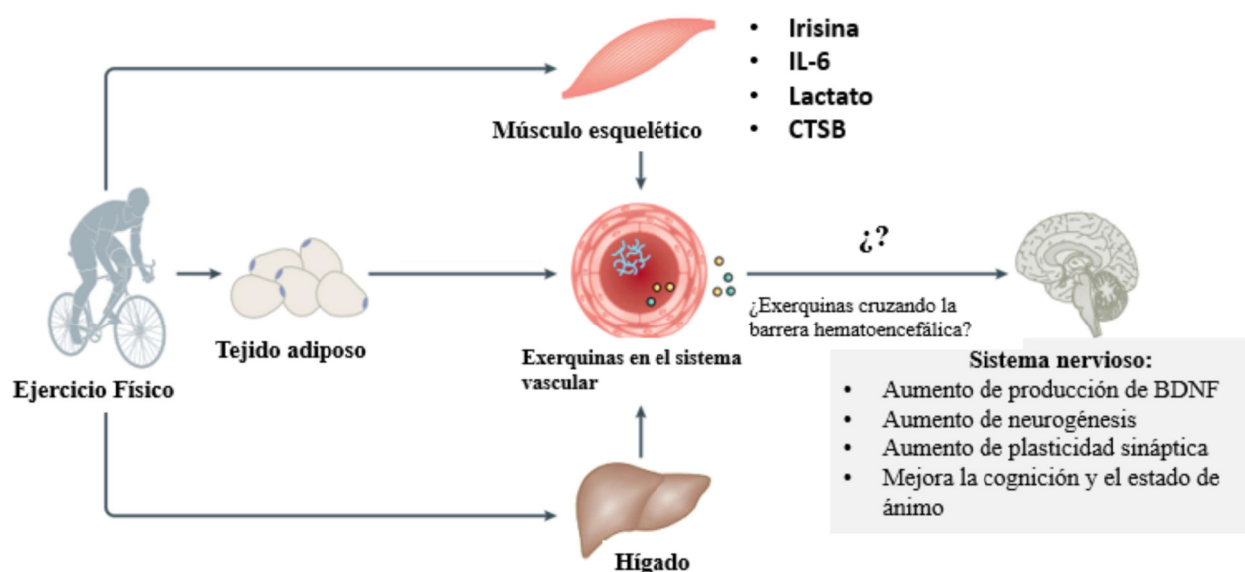


Figura 25. Efectos del EF sobre las citoquinas y su influencia sobre el sistema nervioso: El EF influye mediante la producción de citoquinas en diferentes tejidos como el músculo esquelético, el hígado, el tejido adiposo y el sistema nervioso. Los efectos propiciados por el EF, mediante las citoquinas, a nivel del sistema nervioso abarcan el aumento de la producción de BDNF, mejora en la neurogénesis, la cognición y la plasticidad sináptica. Aún se desconoce en qué medida logran las citoquinas atravesar la barrera hematoencefálica (signo de interrogación en la imagen). Modificada de Chow 2022.

Estas citoquinas se secretan en respuesta al EF tanto agudo, como crónico o regular (Figura 26). La respuesta al EF agudo, está influenciada por múltiples factores como el estado físico previo, la duración del estímulo y el estado alimentario al comenzar el EF. Las principales citoquinas liberadas durante el EF son las IL-6 y la IL-8. En un estudio realizado en humanos, se analizaron muestras de sangre antes y después de una maratón. Se encontró que los niveles de varias citoquinas y del factor de necrosis tumoral (TNF) fueron más altos que los niveles iniciales (Chow *et al.*, 2022). Las mismas alcanzaron su punto más alto luego de 1-2 horas posterior al ejercicio y permanecieron elevadas durante 4 horas. En la actualidad, se considera que tanto la modalidad del EF, como su intensidad son relevantes para determinar la liberación de citoquinas. El EF crónico se asocia con respuestas enfocadas a adaptaciones metabólicas a largo plazo y en una disminución sustancial de los procesos inflamatorios (ver Figura 26) (Chow *et al.*, 2022).

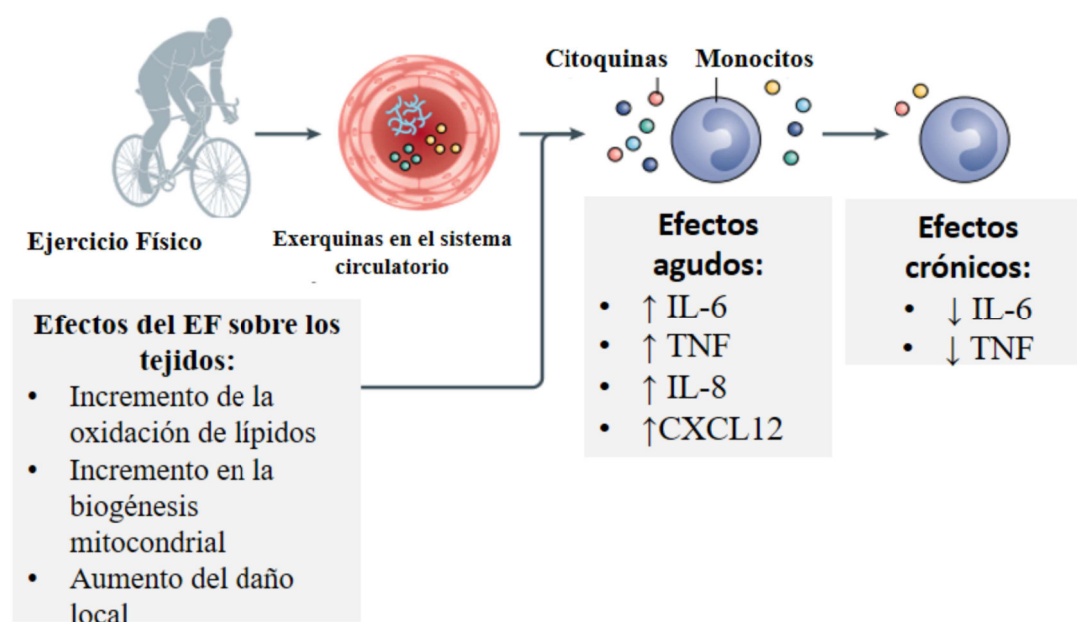


Figura 26. Efectos del ejercicio sobre el sistema inmunológico. El EF interviene de manera directa sobre la oxidación de lípidos, la biogénesis mitocondrial y estimula múltiples citoquinas asociadas al sistema inmune. De manera aguda el EF aumenta el estado de inflamación aguda caracterizado por aumentos del TNF y la IL-6 (Interleucina -6) con respecto a sus valores de reposo. Cuando el EF ha cesado se produce un aumento de las citoquinas antiinflamatorias para responder a la inflamación aguda. Los sujetos que realizan EF de manera crónica o regular presentan una reducción de la inflamación tanto sistémica como tisular, con bajos niveles circulantes de TNF e IL-6 en estado de reposo, en comparación con individuos sedentarios. La reducción de la resistencia a la insulina y del TNF, que implican una disminución de la inflamación sistémica y/o tisular se consideran efectos asociados al EF crónico o regular. Modificada de Chow 2022.

3.3.3.A Interleuquina -6

La IL-6 es una de las principales citoquinas neuroinflamatorias y desempeña un rol crucial en la regulación metabólica propia de las células musculares, que es liberada en respuesta a la contracción muscular (Phillips *et al.*, 2014). Se ha encontrado evidencia de que la IL-6 proinflamatoria se encuentra elevada en pacientes con EA y contribuye a la neuroinflamación. (Ravaglia *et al.*, 2007). En pacientes con EA se han encontrado niveles elevados de IL-6 tanto en cerebro como en sangre, lo que podría estar asociado a la progresión y gravedad de la enfermedad (Rody, De Amorim and De Felice, 2022). En modelos de ratones emulando la EA se encontró que la señalización cerebral de la IL-6 se encontraba elevada y que la misma podría mediar en el deterioro de la memoria (Lyra e Silva *et al.*, 2021). Por otro lado, Erickson y Banks encontraron niveles elevados de IL-6 en las placas amiloides en pacientes con EA (Erickson and Banks, 2011).

La interacción entre el EF y la IL-6 se demostró al verificarse que durante el EF agudo y durante la contracción del músculo esquelético humano se produce un aumento agudo de los niveles sistémicos de IL-6 así como del ARNm de IL-6 muscular (Figura 25) (Fischer *et al.*, 2004; Keller *et al.*, 2005; Pedersen and Fischer, 2007; Rody, De Amorim and De Felice, 2022). De esta manera, el nivel de IL-6 circulante se incrementa de manera exponencial durante el EF y disminuye luego del mismo (Pedersen and Fischer, 2007). A su vez, la elevación aguda de IL-6, de efecto

proinflamatorio, es seguida de aumentos en los niveles circulantes de citoquinas antiinflamatorias, contribuyendo así a la reducción de la inflamación sistémica (Pedersen and Fischer, 2007). Este efecto ayuda a la adaptación sistémica a la inflamación, pudiendo tener efectos neuroprotectores crónicos. Siguiendo esta línea, se ha demostrado que sujetos entrenados poseen más receptores de IL-6 que sujetos sedentarios (Keller *et al.*, 2005; Pedersen and Fischer, 2007). Esto indica que la sensibilidad muscular a la IL-6 se incrementa por la adaptación al EF crónico y la respuesta aguda de IL-6 ante estresores disminuye (Severinsen and Pedersen, 2021). A su vez, las adaptaciones al EF crónico resultan en una menor concentración de IL-6 en plasma tanto en reposo como durante el EF agudo, mejorando así la capacidad del organismo para regular la inflamación (Fischer, 2006; Pedersen and Fischer, 2007; Severinsen and Pedersen, 2021). Se ha demostrado que la magnitud de la respuesta de IL-6 inducida por EF es dependiente tanto de la intensidad como de la duración del EF (Fischer, 2006).

Según se evidencia en algunas investigaciones, el músculo esquelético expresa tanto IL-6 como IL-8 durante el EF (Pedersen and Fischer, 2007).

3.3.3.B Interleuquina -8

La Interleuquina-8(IL-8) es una citoquina proinflamatoria. Es generada y liberada por células propias del sistema inmune como los macrófagos, neutrófilos, fibroblastos y las células epiteliales en respuesta a daño tisular o señales proinflamatorias. La IL-8 promueve la angiogénesis local a nivel muscular en respuesta al EF, y a su vez, regula el flujo sanguíneo (Akerstrom *et al.*, 2005; Chow *et al.*, 2022). Diversas investigaciones actuales indican que la IL-8 podría producir efectos neuromoduladores e influir en el rendimiento de la memoria, lo que explicaría la disminución del IL-8 observada en adultos mayores. En los últimos años se ha encontrado evidencia de que los niveles de IL-8 aumentan al realizar EF de alta intensidad (Phillips *et al.*, 2014).

3.3.3.C CXCL12

La CXCL12 es una quimioquina relacionada con la respuesta inmunitaria e inflamatoria, implicada en la migración y el reclutamiento celular. Su función se considera crucial en la respuesta inflamatoria. Parachikova y colaboradores demostraron que luego de 3 semanas de EF de modalidad aeróbica regular se produjo un aumento significativo tanto en la expresión de CXCL12, como en los grados de aprendizaje y la memoria en modelos de ratones emulando la EA (Parachikova, Nichol and Cotman, 2008). A su vez los autores, trataron a los ratones de manera crónica con el antagonista de CXCL12 (AMD3100) y observaron déficits significativos tanto en el aprendizaje como en la memoria (Parachikova, Nichol and Cotman, 2008). De esta manera, parecería existir una correlación entre el rol de CXCL12 en la inflamación y su asociación con los déficits de memoria.

3.3.3.D Factor de necrosis tumoral

El TNF es una citoquina proinflamatoria destacada para el sistema inmunológico ya que realiza una variedad de funciones cruciales. Diversos estudios han demostrado que los niveles elevados de TNF

constituyen un factor de riesgo asociado a la EA en adultos mayores (Phillips *et al.*, 2014). Culpan y colaboradores han demostrado que al reducir la expresión de TNF en modelos de ratones emulando la EA se produce una disminución relevante en la acumulación en los depósitos de la proteína A β (Culpan *et al.*, 2011). La evidencia actual parece indicar una correlación entre los niveles séricos de TNF y la gravedad de la EA. Por otro lado, diversos estudios analizaron la relación entre el EF y la función inmunológica y encontraron que el EF ha demostrado reducir los niveles de TNF, logrando influir directamente sobre los factores de riesgo de EA (Ambarish, Chandrashekara and Suresh, 2012; Phillips *et al.*, 2014).

3.3.3.E Catepsina B

La Catepsina B (CTSB), es una enzima proteasa de cisteína secretada en el músculo que se incrementa en plasma en respuesta al EF tanto en humanos como en modelos animales. Diversos estudios han evidenciado que la CTSB puede atravesar la barrera hematoencefálica en ratones, provocando un aumento en los niveles de BDNF cerebral, presentando una estrecha relación con las funciones del hipocampo (Moon *et al.*, 2016; Severinsen and Pedersen, 2021). En estudios experimentales con ratones, se observó que el EF como correr, durante 14 o 30 días aumentó la expresión génica y los niveles de la proteína CTSB tanto en musculo esquelético como en plasma. Sin embargo, se encontró que el EF no mejoraba la neurogénesis ni la memoria espacial en ratones que carecían del gen CTSB (Moon *et al.*, 2016). Se observó además, un aumento en los niveles de proteína CTSB en el plasma de monos rhesus y humanos sometidos a 4 meses de entrenamiento en una cinta de correr. Estos sujetos se sometieron a su vez, a un test de memoria utilizando dibujos de figuras complejas, donde los sujetos con niveles más elevados de CTSB en plasma obtuvieron mejores puntajes en la prueba (Rody, De Amorim and De Felice, 2022). Por otro lado, la administración de CTSB resultó en un aumento en la expresión del ARNm de BDNF y en los niveles de la proteína BDNF.

En el contexto de la EA, se demostró en estudios con ratones que la CTSB tiene propiedades anti-amiloidogénicas, lo que implica una reducción de la acumulación de placas de proteína A β tanto en hipocampo como en corteza cerebral de los ratones. La CTSB actúa mediante la escisión proteolítica, generando péptidos A β alternativos con menor tendencia a formar placas amiloides. Se ha observado que en ratones *knockout* para CTSB los niveles de A β y la acumulación de placas amiloides aumentan en comparación con los ratones de tipo salvaje. En el mismo sentido, se han encontrado asociaciones entre niveles más bajos de inhibidores de CTSB y una reducción en los niveles de A β soluble y la carga de placas en ratones. Estos hallazgos sugieren que existe una correlación positiva entre la CTSB y los beneficios propiciados por el EF en la función del hipocampo, así como un papel aún no completamente comprendido en la modulación de la formación de placas amiloides en la EA (Rody, De Amorim and De Felice, 2022). Estos estudios subrayan el potencial neuroprotector del EF y la importancia de investigaciones futuras en este campo para elucidar por completo el rol de la CTSB como posible factor protector frente a la EA (ver Figura 23).

3.3.3.F Irisina

La Irisina, una hormona polipeptídica pequeña de 112 aminoácidos, es secretada como un subproducto de la proteína transmembrana de la proteína fibronectina tipo III que contiene el quinto dominio (FNDC5) y es inducida al producirse la activación de receptores en el músculo esquelético (Luz María Trujillo, Daniela García and Astrid Von Oetinger, 2016; Kim *et al.*, 2023). La Irisina es inducida por el receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas y el coactivador transcripcional 1- α (PGC-1 α) en el musculo esquelético y es liberada al torrente sanguíneo durante el EF, mediante procesamiento de la FNDC5 (ver Figura 27), por lo que es considerada como mioquina (Lecker *et al.*, 2012; Østhus *et al.*, 2012; Rana *et al.*, 2014; Tsuchiya *et al.*, 2014; Luz María Trujillo, Daniela García and Astrid Von Oetinger, 2016; Clarke *et al.*, 2018; Lourenco *et al.*, 2019; Rody, De Amorim and De Felice, 2022). Posee la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y estimular la neurogénesis hipocampal mediante el incremento de la expresión de BDNF (Figura 29) (Lecker *et al.*, 2012; Wrann *et al.*, 2013; Luz María Trujillo, Daniela García and Astrid Von Oetinger, 2016; Lourenco *et al.*, 2019; Severinsen and Pedersen, 2021; Xu *et al.*, 2021; Rody, De Amorim and De Felice, 2022). Se ha demostrado que el EF estimula la expresión del co-activador gamma del receptor activado por el PGC-1 α , un regulador clave de la génesis mitocondrial.

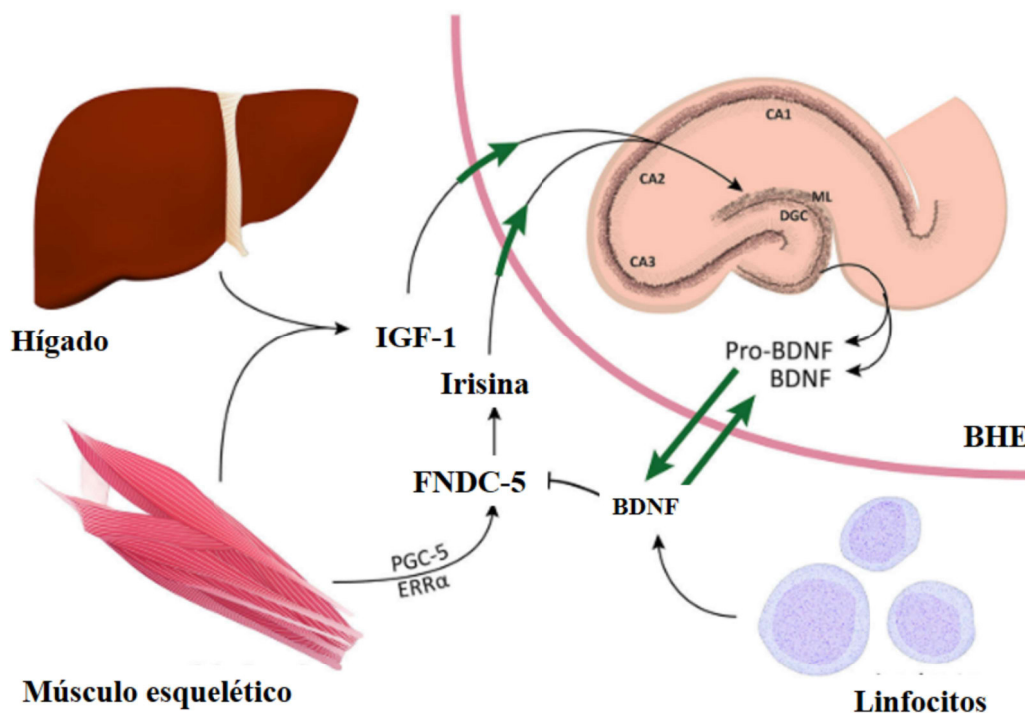


Figura 27. Se observan los dos compartimentos junto a la barrera hematoencefálica. A su vez, se visualiza la relación bidireccional del BDNF entre los compartimentos central y periférico. Tanto los músculos, como el hígado y las células inmunes de la periferia ejercen una influencia significativa sobre el SNC, particularmente en el giro dentado del Hipocampo. El EF, mediante la coactivación de PGC-1 α y del receptor α relacionado con el estrógeno, induce la producción de FNDC5. El FNDC5 se escinde posteriormente en Irisina, que presenta la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica e inducir la expresión del gen de BDNF en el hipocampo. Se ha encontrado evidencia de que el hígado libera grandes concentraciones de IGF-I y a su vez, puede mejorar la neurogénesis en el giro dentado e inducir la expresión del gen BDNF. BHE: barrera hematoencefálica. Modificada de Phillips 2014.

La concentración de Irisina plasmática se asocia de manera positiva con la regulación del metabolismo energético, la sensibilidad a la Insulina y la homeostasis glucémica como se evidencia en la Figura 28 (Østhus *et al.*, 2012). A su vez, se le otorga un rol mediador en la biogénesis mitocondrial, en la programación de genes y en el metabolismo oxidativo, efectos beneficiosos fundamentales asociados con el EF (ver Figura 28) (Boström *et al.*, 2012). En la misma línea, se ha propuesto que la Irisina podría tener un rol fundamental en la plasticidad sináptica y la neuroprotección frente a enfermedades neurodegenerativas al favorecer la neurogénesis (ver Figura 29) (Østhus *et al.*, 2012).

Estudios recientes han revelado que, una correlación negativa entre las concentraciones de Irisina y la edad. A media que las personas envejecen, la liberación de Irisina tiende a disminuir, un fenómeno que está estrechamente ligado al proceso de senescencia. Dicha disminución en los niveles de Irisina se ha asociado con la pérdida de masa muscular, un aspecto crucial en el proceso de envejecimiento (Rana *et al.*, 2014; Luz María Trujillo, Daniela García and Astrid Von Oetinger, 2016). Este hallazgo resalta la importancia de investigar en profundidad el rol de la Irisina en la salud durante el envejecimiento.

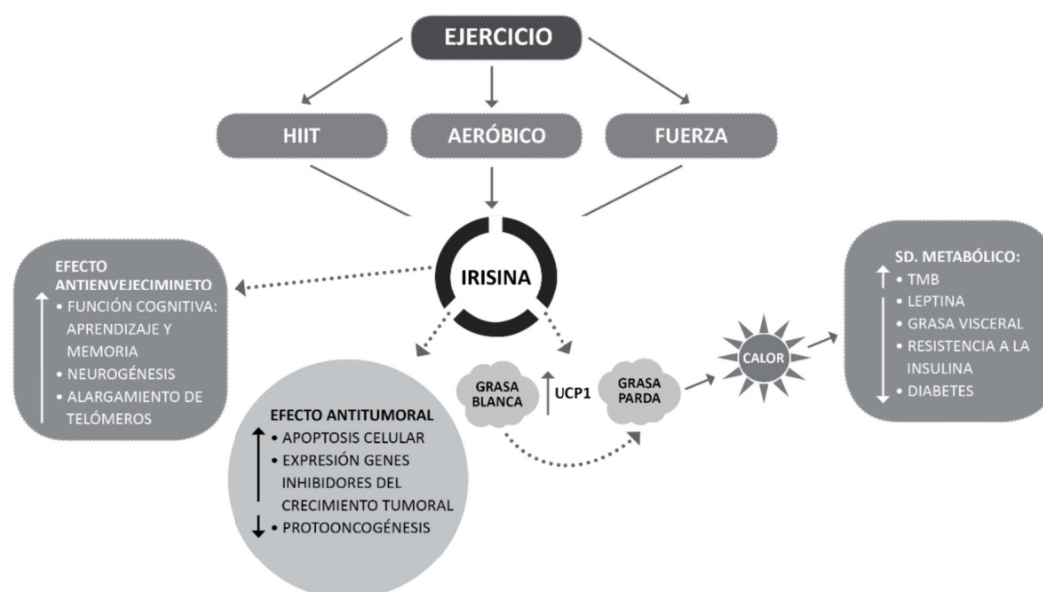


Figura 28. Se observan los efectos de las distintas modalidades de EF sobre la Irisina y sus efectos derivados. HIIT: Ejercicio de intervalo de alta intensidad, por sus siglas en inglés; UCP1: Proteína de desacoplamiento mitocondrial 1; Sd. Metabólico: Síndrome metabólico; TMB: Tasa Metabólica Basal. Modificada de Trujillo 2016.

La Irisina desempeña un rol fundamental en la mediación de los beneficios en la función cognitiva mediada por la realización de EF, y en los efectos neuroprotectores contra la neurodegeneración (ver Figura 29) (Østhus et al., 2012; Rana et al., 2014). Resulta fundamental comprender la manera en que las distintas modalidades del EF influyen sobre la Irisina. Tsuchiya y colaboradores encontraron que la liberación de Irisina al torrente sanguíneo es dependiente de la intensidad del EF (Tsuchiya *et al.*, 2014). En tal sentido, se han realizado múltiples estudios para dilucidar dicha relación. En un estudio con pacientes con insuficiencia cardíaca, se encontró, que aquellos pacientes con una mejor capacidad aeróbica, evaluada a través del VO₂ máx, presentaban niveles más elevados de Irisina en comparación con aquellos que presentaban menor VO₂ máx (Lecker *et al.*, 2012). Wrann y colaboradores, por su parte, encontraron evidencia de que el EF de modalidad aeróbica y regular durante 30 días produjo aumentos en la expresión de PGC-1 α y de FNDC5 en el hipocampo de ratones. Esto generó un aumento en la expresión de BDNF (Wrann et al., 2013).

Se ha demostrado, en investigaciones recientes, que la FNDC5/Irisina cumple funciones neuroprotectoras en modelos de ratones con EA (Lourenco *et al.*, 2019). Al mismo tiempo, se ha encontrado evidencia en investigaciones actuales que la Irisina a nivel cerebral de pacientes con EA y en modelos de ratones con EA, se encuentra reducida (Lourenco *et al.*, 2019). A su vez la eliminación o sobreexpresión de Irisina a nivel cerebral influye en el deterioro o mejora de los beneficios impartidos por el EF en modelos de ratones con EA (Lourenco et al., 2019). Sumado a esto, se ha demostrado que una merma en FNDC5 conduce a una reducción de la expresión de BDNF (Severinsen and Pedersen, 2021). Esto resalta el rol neuromodulador del FNDC5, al actuar como mediador de los efectos generados por EF a nivel neurocognitivo. La influencia de la Irisina

sobre el hipocampo, una estructura determinante en el aprendizaje y la memoria, podría indicar su vínculo con la EA. En estudios con modelos de ratones con EA se han aumentado artificialmente los niveles de Irisina, lo que ocasionó una protección contra el deterioro de la memoria (Lourenco *et al.*, 2019). La inhibición de Irisina en dichos modelos, impidió los efectos neuroprotectores del EF. Por otro lado, Wang y colaboradores encontraron evidencia en ratones de que el tratamiento con Irisina mejora tanto la neuroinflamación como los mecanismos que subyacen a la apoptosis neuronal (Wang *et al.*, 2022). Para tal fin, realizaron una cirugía en grupo de ratones con inyección de sangre autógena ocasionando una hemorragia intracerebral. Esta constituye un tipo grave y mortal de accidente cerebrovascular que llega a representar el 15% de los casos de accidente cerebrovascular (Wang *et al.*, 2022). Luego trataron a los ejemplares con Irisina. El resultado fue que mejoraron las funciones neurológicas a corto y largo plazo, y se redujo considerablemente el edema cerebral luego de la hemorragia intracerebral. A su vez, la Irisina inhibió la actividad proinflamatoria de la microglía y los macrófagos; e incrementó la expresión de p-AMPK y la integrina $\alpha V\beta 5$. En el mismo sentido logró disminuir la expresión de IL-1 β , TNF- α . Estos efectos neuroprotectores de la Irisina fueron abolidos tanto por el inhibidor de la integrina $\alpha V\beta 5$, cilengitide; como por el inhibidor de AMPK, dorsomorfina (Wang *et al.*, 2022).

En función de la bibliografía consultada, se concluye que la Irisina es una citoquina relevante para la neurocognición, participando en la comunicación entre el musculo y el cerebro (Wrann *et al.*, 2013; Lourenco *et al.*, 2019, 2020; de Freitas, Lourenco and De Felice, 2020; Xu *et al.*, 2021). Sin embargo, aún faltan estudios que ofrezcan precisión sobre cual protocolo de EF resulta más eficiente para facilitar la liberación de Irisina. Jandova y colaboradores en un metanálisis reciente encontraron que, si bien el EF aumenta los niveles de Irisina en sangre, los efectos a largo plazo dependen de la modalidad del EF (Jandova *et al.*, 2021). Aún se requieren mayores investigaciones en dicha área para llegar a interpretaciones concluyentes en lo referido a la modalidad más adecuada.

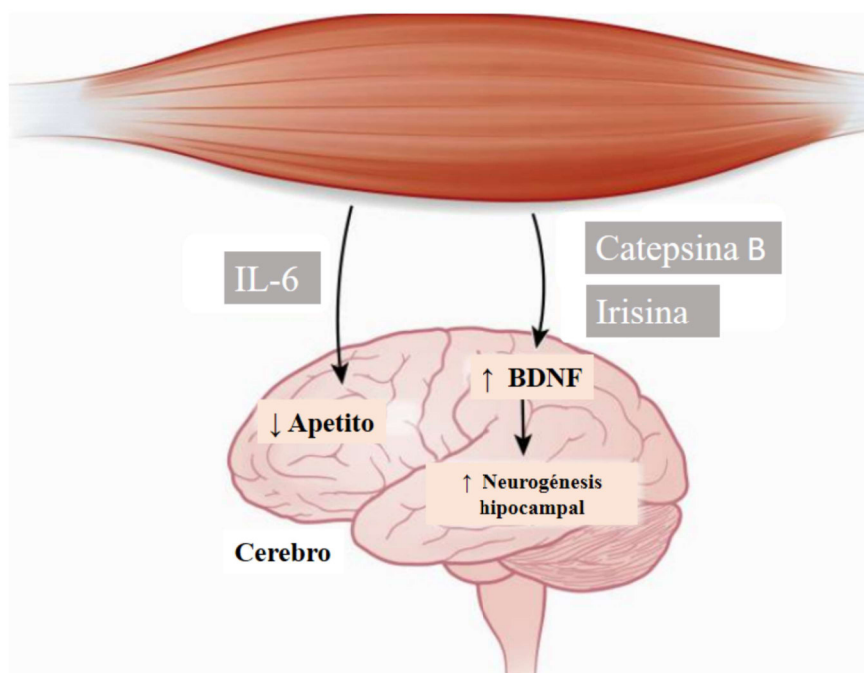


Figura 29. Se observa el rol de la Catepsina B y la Irisina en la neurogénesis. Las mismas cruzan la barrera hematoencefálica y estimulan la producción de BDNF, lo que conduce a la neurogénesis del hipocampo. IL-6 inhibe el apetito. Modificada de Severinsen 2021.

3.4 EF y estrés oxidativo

En la actualidad existe cierto consenso en que el EF al ejercer acciones antiinflamatorias mejoraría el estado redox del cerebro, y de esta manera ejercería un rol protector en la fisiopatología de la EA, evidenciando así la relación entre el EF, el sistema inmunitario, el estrés oxidativo y los procesos inflamatorios (Cotman, Berchtold and Christie, 2007; Rody, De Amorim and De Felice, 2022). Múltiples procesos neurobiológicos, que implican al sistema inmune afectan directa o indirectamente los procesos neurodegenerativos propios del envejecimiento y de la fisiopatología de la EA. La merma en la capacidad antioxidativa junto con los elevados niveles de biomarcadores del estrés oxidativo, conlleva a una disfunción oxidativa que constituye un rasgo distintivo de la patogénesis de la EA (Sultana et al., 2011). La generación moderada de especies reactivas de oxígeno (ERO), que incluye radicales libres, iones de oxígeno y peróxidos inorgánicos y orgánicos, resulta indispensable para una función celular óptima. Sin embargo, los niveles excesivamente elevados de las mismas se han relacionado con procesos neurodegenerativos, al aumentar la acumulación de A β y de P-tau, llevando finalmente a la disfunción mitocondrial y a una mayor expresión de ERO (Chen and Zhong, 2014; Tönnies and Trushina, 2017; Cheng and Bai, 2018). Como se ha descrito, los niveles de A β cerebrales se asocian con mayores probabilidades de deterioro cognitivo en etapas preclínicas de la EA (Donohue *et al.*, 2017). De esta manera, la relación entre la disfunción mitocondrial, la posterior generación de ERO y la consecuente acumulación de A β y P-tau, desempeñan un rol determinante en la patogenia de la EA.

Se ha demostrado que el EF logra reducir el estado redox, adquiriendo de esta manera un mayor estado antioxidante y una menor presencia de marcadores proinflamatorios (de Sousa *et al.*, 2017; Simioni *et al.*, 2018). El EF potencia la capacidad antioxidante, en especial a nivel cerebral. Esto se ha demostrado en investigaciones recientes llevadas a cabo en roedores transgénicos con rasgos que imitaban la neuropatología de la EA. En este modelo se observó un incremento del estrés oxidativo, de los niveles de proteínas A β y P-tau, y un déficit en la memoria, correlacionando los niveles de estrés oxidativo con la gravedad de los síntomas asociados a la EA. El EF logró mejorar el estado redox, reducir la proteinopatía A β y P-tau y mejorar la función de la memoria (García-Mesa *et al.*, 2015). De esta manera, el EF podría constituir una estrategia para optimizar la función mitocondrial y el estado redox, constituyendo un posible factor protector frente a la EA. A su vez, se ha encontrado evidencia de que la disfunción mitocondrial neuronal se encuentra fuertemente vinculada a la EA (Brisendine and Drake, 2023). En modelos animales se evidenció que la EA encuentra una fuerte correlación con la masa muscular esquelética, la función mitocondrial y la salud cognitiva (Brisendine and Drake, 2023). El EF constituye un relevante estímulo para optimizar la función de las mitocondrias y la salud cognitiva. A partir de la comprensión de dicho vínculo, se ha propuesto al EF como posible estrategia terapéutica para la EA (Brisendine and Drake, 2023).

Capítulo 4. Modalidades del Ejercicio Físico y su influencia en la neuroprotección

En el presente capítulo se presentan y categorizan las diversas modalidades de EF en función de las variables fisiológicas involucradas y su posible influencia en la neuroprotección. Se discute tanto su potencial como herramienta beneficiosa para la cognición durante el envejecimiento, como para prevenir o ameliorar enfermedades como el Alzheimer. Así, se alcanzará una exploración más detallada de los efectos específicos del EF sobre la cognición. Para tal fin, existe un gran número de investigaciones abocadas a analizar los efectos de una sola sesión de EF en el rendimiento cognitivo (Hung et al., 2018). De estos trabajos se desprende que la modalidad del EF puede ser un factor importante al determinar los efectos sobre el rendimiento cognitivo. Por lo tanto, una cuestión clave al indagar los efectos del EF a nivel cognitivo consiste en preguntarse cuál modalidad de EF resulta más beneficiosa.

Tabla 12. Modalidades de Ejercicio Físico según la continuidad temporal.

Modalidad	Definición	Efectos fisiológicos	Aplicación
Aguda	Se refiere a una única sesión de ejercicio, sin continuidad en el tiempo (Sellami et al., 2018).	Provoca respuestas inmediatas en los distintos sistemas del organismo, en especial en el sistema nervioso, como el aumento temporal de neurotransmisores y la activación de diversas regiones cerebrales relacionadas con el esfuerzo físico. Pero estos efectos al no ser continuados en el tiempo, no ejercen adaptaciones sistémicas.	Puede ser útil para comprender las respuestas inmediatas de los distintos sistemas al ejercicio.
Crónica	Implica un patrón regular y repetido de sesiones de ejercicio a lo largo del tiempo (Sellami et al., 2018). Si bien no existe un consenso establecido para la cronicidad del ejercicio se suele establecer un mínimo de 3 estímulos semanales de una duración mínima de 30 minutos.	Conduce a adaptaciones duraderas en los diferentes sistemas orgánicos. En el sistema nervioso, conlleva cambios estables en la plasticidad sináptica, la liberación de factores neurotróficos, interviene sobre las vías neuronales relacionadas con el movimiento y la coordinación, influye sobre las proteinopatías, y sobre la irrigación cerebral.	Es relevante para comprender cómo el EF regular puede tener efectos a largo plazo sobre la salud cerebral, incluida la neuroprotección y la mejora del rendimiento cognitivo, generando una acumulación de los efectos de cada sesión continuada en el tiempo.

Tabla 13. Modalidades de Ejercicio Físico según la Previsibilidad del Entorno.

Modalidad	Definición	Efectos fisiológicos	Aplicación
Abierta	Implica realizar EF en entornos cambiantes y no controlados, donde la respuesta a estímulos externos puede ser impredecible. El rasgo distintivo es la falta de previsibilidad del entorno de ejecución, como es el caso de los deportes de situación, como el fútbol, el hockey o el tenis (Yamasaki, 2023).	Requiere un mayor compromiso de las funciones cognitivas, como la toma de decisiones rápida y la adaptación a cambios inesperados en el entorno, lo que puede estimular diversas áreas cerebrales relacionadas con la atención y el procesamiento sensorial (Gu et al., 2019).	Permite mensurar como situaciones donde la variabilidad del entorno es un componente esencial del EF, influye en las adaptaciones neurocognitivas al mismo (Yamasaki, 2023).
Cerrada	Se realiza en ambientes controlados y predecibles, como gimnasios, o pistas deportivas, o cicloergómetros o donde las condiciones no cambian significativamente durante la sesión de ejercicio como es el caso de los deportes cíclicos como el ciclismo, la maratón y el remo (Gu et al., 2019).	Permite una mayor concentración en la ejecución técnica del ejercicio, ya que el entorno es estable y predecible. Esto puede facilitar la mejora del rendimiento motor y la práctica específica de habilidades. A su vez, permite trabajar con precisión en algunas variables del EF, como la frecuencia cardíaca, o la carga (%Max); rasgo que en los deportes de situación es muy complejo de delimitar.	Es útil para valorar los efectos de un entrenamiento cuyas variables están preestablecidas, controladas y estables durante toda la sesión.

Tabla 14. Modalidad de Ejercicio Físico en Función del Tipo de Energía Utilizada.

Modalidad	Definición	Efectos fisiológicos	Aplicación
Aeróbico	Ejercicio que implica el uso de oxígeno para generar energía, como correr largas distancias o nadar. Implica actividades prolongadas y de baja a moderada intensidad que dependen principalmente del oxígeno para generar energía. Estos ejercicios suelen ser cíclicos y sostenidos durante períodos largos. Los esfuerzos de intensidad moderada, resultan aquellos que elevan la frecuencia cardíaca y se sitúa entre el 60 y el 85% de la frecuencia cardíaca máxima del sujeto (Garcia Verdugo, 2007).	Este tipo de ejercicio tiene un impacto directo en la función cardiovascular y respiratoria (Garcia Verdugo, 2007), lo que a su vez influye en el flujo sanguíneo cerebral.	Este tipo de ejercicio puede proporcionar información sobre esfuerzos continuados en el tiempo y a expensas del metabolismo aeróbico podría influir en la cognición.
Anaeróbica	Ejercicio de alta intensidad que no depende del oxígeno para la producción de energía. Implica actividades de alta intensidad y corta duración que se realizan a expensas del metabolismo anaeróbico, sea láctico o aláctico. Estos ejercicios son rápidos y explosivos, como levantamiento de pesas, <i>sprints</i> y ejercicios pliométricos (Garcia Verdugo, 2007).	Este tipo de actividad, con vigorosas contracciones musculares y muy exigentes desde la activación muscular genera múltiples efectos en el organismo, mediante la liberación de mioquinas (Brooks <i>et al.</i> , 2023). Estas citoquinas propician múltiples efectos en los distintos órganos y sistemas del cuerpo, que no se circunscriben exclusivamente a las enfermedades cardiovasculares, sino que podrían constituir un factor protector en los riesgos de EA y la función cognitiva en general (Delezie and Handschin, 2018).	Este tipo de ejercicio puede proporcionar información sobre cómo el estrés físico intenso afecta las respuestas musculares y hormonales mediante la liberación de mioquinas.

Tabla 15. Modalidades de Ejercicio Físico según la intensidad del Ejercicio físico.

Modalidad	Definición	Efectos fisiológicos	Aplicación
Baja intensidad	Implica actividades que no eleven demasiado la frecuencia cardíaca, ni conlleven grandes esfuerzos. Abarca, principalmente actividades continuas de baja intensidad (MICT, por sus siglas en inglés; moderate-intensity continuous exercise training). Suelen ser esfuerzos sostenidos en el tiempo como caminar, el ciclismo relajado, o nadar a ritmo suave (Way et al., 2019). Incluso algunas propuestas incluyen en esta clasificación los estiramientos pasivos y actividades como el yoga, o el baile.	El EF se sitúa por debajo del 40-65% de la frecuencia cardíaca máxima y por debajo del 50% del VO₂max. El lactato se sitúa debajo de los 2mmol. El sustrato energético de esta área lo constituyen los lípidos o el propio lactato (García Verdugo, 2007). Promueve mayores efectos a expensas del aparato cardiovascular (mediante la optimización de la perfusión cerebral).	Posibilita dilucidar de qué manera actividades que no implican un estrés marcado sobre el organismo pero que sostienen prolongados periodos de tiempo influyen a nivel cognitivo. Puede ser realizado por cualquier población.
Media intensidad	Demandan un esfuerzo significativamente alto y rápido del sistema cardiovascular y muscular. Esfuerzo sostenido y vigoroso, que se sitúa por encima del umbral anaeróbico. Puede abarcar actividades continuas o variables de mediana o largas duraciones.	La frecuencia cardíaca se sitúa entre 65% al 100%. La intensidad se ubica entre el 40% del VO₂ y 100% VO₂, y las concentraciones de lactato entre 4mmol a 10 mmoles (García Verdugo, 2007). El metabolismo principal es la glucólisis. Si bien aún es predominantemente aeróbico, el metabolismo anaeróbico gana preponderancia (García Verdugo, 2007). A su vez, promueve mayores efectos a expensas del aparato cardiovascular (mediante la optimización de la perfusión cerebral), el transporte de oxígeno, la eficiencia metabólica y su influencia en el estrés oxidativo.	Permite visualizar como el lactato, influye en los procesos cognitivos, debido a que los efectos del lactato y las distintas mioquinas ganan mayor relevancia. Puede encontrar alguna limitación para su aplicación en poblaciones de adultos mayores o con alguna patología previa.
Alta intensidad	Implica esfuerzos significativos y vigoroso, y que, por tanto, no pueden sostenerse por periodos muy prolongados. Debido a esto, suelen utilizarse métodos intermitentes o intervalados para su aplicación. Abarca ejercicios como el intervalado de alta intensidad (HIIT, por sus siglas en inglés, High intensity interval training). Involucra repetidas cargas de EF intenso intercalado con breves periodos de recuperación incompleta. Se alternan variantes aeróbicas y anaeróbicas, cíclicas y acíclicas; y de diferentes intensidades (Way et al., 2019).	Esta modalidad suele elevar la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria de manera marcada, rápida y por breves periodos de tiempo. A su vez suelen ser más exigente desde el componente neuromuscular y metabólico. Reúne características tanto del entrenamiento de fuerza como de resistencia. Genera efectos cardiovasculares y a su vez, propicia los beneficios de las vigorosas contracciones musculares y la intermediación de las mioquinas y sus múltiples efectos. Por lo que propicia adaptaciones tanto aeróbicas como anaeróbicas. Estimula la liberación de factores tróficos, mioquinas, lactato y catecolaminas. A su vez, la variación constante de tareas e intensidades conlleva mayor demanda cognitiva.	Puede ser útil para valorar los efectos de cargas mixtas en el organismo y los efectos que estos propician sobre la cognición. Implica mayor demanda cognitiva debido a la alternancia de tareas e intensidades. A su vez, permite visualizar como el lactato y las mioquinas influyen en los procesos cognitivos. Puede encontrar serias limitaciones en la población destinatarias debido a su gran exigencia motriz.

A continuación, en la Tabla 16, se especifican los estudios consultados según cada modalidad de EF.

Tabla 16. Resumen de estudios consultados según modalidad del ejercicio físico.

Categoría	Subcategorías revisadas	Estudios consultados
Continuidad temporal	Agudo Vs Crónico	(Colcombe et al., 2003; Lautenschlager et al., 2008; Price et al., 2009; Sofi et al., 2011; Phillips et al., 2014; Tsai and Wang, 2015; Maliszewska-Cyna, Xhima and Aubert, 2016; Sellami et al., 2018; Wang and Holsinger, 2018; Firth et al., 2018; Erickson et al., 2019; Stillman et al., 2020; López-Ortiz et al., 2021)
Previsibilidad del entorno	Abierto Vs Cerrado	(Dai et al., 2013; Tsai and Wang, 2015; Chueh et al., 2017; Hung et al., 2018; Gu et al., 2019; Castaño et al., 2022; Yamasaki, 2023)
Tipo de metabolismo utilizado	Aeróbico Vs Anaeróbico	(Burns et al., 2008, 2010; Boyle et al., 2009; Yuede et al., 2009; Erickson et al., 2011; Pitkää et al., 2013; Tsuchiya et al., 2014; Ten Brinke et al., 2015; Youm et al., 2015; Cho et al., 2015; Kim et al., 2016; Maliszewska-Cyna, Xhima and Aubert, 2016; Voss et al., 2016, 2019; Wang et al., 2016; Chang et al., 2016; White et al., 2016; Mejías-Peña et al., 2017; Morris et al., 2017; Northey et al., 2018; Ogawa et al., 2018; Panza et al., 2018; Tieland, Trouwborst and Clark, 2018; Tsai et al., 2018; Fiuza-Luces et al., 2018; Abkenar, Rahmani-Nia and Lombardi, 2019; Herold et al., 2019; Jia et al., 2019; Kim et al., 2019; Tarumi et al., 2019; Broadhouse et al., 2020; Landrigan et al., 2020; Peng et al., 2020; Walsh et al., 2020; Guadagni et al., 2020; Salinas-Rodríguez et al., 2021; Yong et al., 2021; Hsu et al., 2022; Hu et al., 2022; Mende et al., 2022; Ramoo et al., 2022; Rody, De Amorim and De Felice, 2022; Supriya et al., 2022; Zhao et al., 2022; Han et al., 2023; Pahlavani, 2023).
Intensidad del ejercicio físico	Alta Vs Baja	(Ferris, Williams and Shen, 2007; Helgerud et al., 2007; Cotman, Berchtold and Christie, 2007; Kalaria et al., 2008; Burns et al., 2010; Lecker et al., 2012; Østhus et al., 2012; Wrann et al., 2013; Rana et al., 2014; Tsuchiya et al., 2014; Jefferson et al., 2015; Saucedo Marquez et al., 2015; Viticchi et al., 2015; Luz María Trujillo, Daniela García and Astrid Von Oetinger, 2016; White et al., 2016; Chang et al., 2016; Chatterjee et al., 2016; Santos et al., 2017; Türk et al., 2017; Monteiro-Junior et al., 2018; Clarke et al., 2018; Abkenar, Rahmani-Nia and Lombardi, 2019; de Miguel et al., 2019; Erickson et al., 2019; Hamer and Batty, 2019; Boyne et al., 2019; Kim et al., 2019; Lourenco et al., 2019, 2020; Way et al., 2019; Antunes et al., 2020; Tarumi et al., 2020; Valenzuela et al., 2020; de Freitas, Lourenco and De Felice, 2020; Salinas-Rodríguez et al., 2021; Severinsen and Pedersen, 2021; Xu et al., 2021; Hsu et al., 2022; Hu et al., 2022; Mende et al., 2022; Rody, De Amorim and De Felice, 2022; Supriya et al., 2022; Wang et al., 2022; Zhao et al., 2022; Han et al., 2023; Brooks et al., 2023; Jung and Kim, 2024)

4.1 Efectos neuroprotectores del EF: Agudo vs Crónico

Las modalidades agudas permiten evaluar los efectos de una única sesión de EF, pero dichos efectos necesitan permanecer en el tiempo para propiciar adaptaciones estables a nivel orgánico. En tal sentido y a los efectos de hallar terapias kinesiológicas que puedan utilizarse como factor protector frente a la EA, las sesiones agudas de EF no parecen relevantes a largo plazo (ver Tabla 12). Sin embargo, estas modalidades agudas posibilitan visualizar los efectos *in tempo* a niveles sistémico de la actividad involucrada. El EF regular, según algunas evidencias encontradas, conlleva efectos protectores estables frente a la EA al influir sobre algunos mecanismos fisiopatológicos propios de la EA (López-Ortiz *et al.*, 2021), como la reducción de la inflamación crónica (Phillips *et al.*, 2014). En la misma línea Lautenschlager y colaboradores encontraron que adultos con deterioro de la memoria subjetiva que realizaron EF crónico durante 6 meses obtuvieron una mejor puntuación en la Escala de la Enfermedad de Alzheimer – Subescala cognitiva (ADAS-cog por sus siglas en inglés; Alzheimer Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale) que el grupo control. Esta mejora cognitiva se mantuvo durante un periodo posterior de seguimiento de 18 meses, indicando que las adaptaciones generadas por el EF regular, resultarían estables en el tiempo (Lautenschlager *et al.*, 2008). Por su parte, Firth y colaboradores encontraron evidencia de que el EF realizado de manera regular o crónica, posibilitó atenuar el declive en el volumen cortical característico de la senescencia (Firth *et al.*, 2018). Sofi y colaboradores, encontraron que las personas que realizan EF de manera regular presentan un 35% de menor riesgo de sufrir un deterioro cognitivo que las personas sedentarias (Sofi *et al.*, 2011).

Las diferencias encontradas entre la modalidad aguda y la crónica o regular, en modelos de ratones indican hallazgos similares. Un estudio en modelo murino con cargas elevadas de proteína A β , placas amiloides y déficits cognitivos, evaluó las consecuencias de realizar EF durante 1 y 2 meses. Los hallazgos indican que, si bien ambos grupos obtuvieron mejoras, el grupo de 2 meses mostró un significativo incremento en la memoria espacial, mayor neurogénesis en el hipocampo y una reducción en la carga de placas amiloides que los ratones sedentarios. Dicho estudio arroja evidencia que indica que sería preferible un programa de entrenamiento más prologando para favorecer los efectos neuroprotectores (Maliszewska-Cyna, Xhima and Aubert, 2016). De esta manera diversos estudios sugieren que los beneficios a nivel neurocognitivo del EF se manifiestan en modalidades regulares o crónicas, que implican semanas o meses de duración. Es plausible que los efectos positivos de la cronicidad del EF sobre la cognición se deba a su influencia directa sobre los factores inflamatorios explicados anteriormente, como IL-6, IL-8, CXCL12, la proteína C reactiva y TNF (Phillips *et al.*, 2014). Dichos factores inflamatorios podrían desempeñar un papel crucial en la mediación de los efectos neurobiológicos del EF prolongado en el tiempo, y su comprensión más profunda podría contribuir a elucidar los mecanismos subyacentes a los efectos cognitivos del EF a largo plazo.

En definitiva, numerosas investigaciones han evidenciado que el EF regular podría atenuar el deterioro cognitivo que se produce durante el envejecimiento (Colcombe *et al.*, 2003; Price *et al.*, 2009; Sofi *et al.*, 2011; Tsai and Wang, 2015; Wang and Holsinger, 2018; Erickson *et al.*, 2019; Stillman *et al.*, 2020).

4.2 Efectos neuroprotectores del EF: Abierto vs Cerrado

Tanto el EF de modalidad abierto como cerrado (ver Tabla 13), según se ha demostrado, traen beneficios cognitivos en comparación con grupos sedentarios que no realizan EF (Tsai and Wang, 2015).

Sin embargo, algunas investigaciones han demostrado diferencias a nivel cognitivo en función del tipo de modalidad, abierta o cerrada, del EF realizado. Diversos hallazgos en los últimos años indicaron que el EF abierto en entornos no predecibles, dio como resultado una mayor concentración de BDNF sérico, como así también mejoras cognitivas sustanciales al compararlos con el EF cerrado como correr (Hung *et al.*, 2018). Si bien la práctica regular de EF mejora el rendimiento cognitivo en adultos mayores, el EF de habilidades abiertas ha demostrado evidencia adicional en la optimización del rendimiento en paradigmas de cambios de tareas en detrimento del EF de modalidad cerrada (Dai *et al.*, 2013; Tsai and Wang, 2015; Hung *et al.*, 2018).

A su vez, algunas investigaciones actuales han encontrado evidencia de que el EF de fuerza asociado a tareas cognitivas (entornos no predecibles y de toma de decisiones) en comparación con solo las tareas de fuerza, logró mejorar, tanto la función cognitiva como los niveles de BDNF (Castaño *et al.*, 2022).

4.3 Efectos neuroprotectores del EF: Aeróbico vs Anaeróbico

Existe cierta controversia en relación a que tipo de metabolismo empleado durante el EF influye positivamente sobre la cognición y la EA.

El metabolismo aeróbico interviene en aquellas actividades de baja a moderada intensidad, pero de mayor duración como nadar, correr o remar largas distancias y por tiempos prolongados (ver Tabla 14). En estas actividades, la potencia, entendida como la tasa de trabajo por unidad de tiempo (sea en Watts o VO2Max.), más allá de la actividad, es reducida. Para valorar la intensidad de dichos trabajos, en cicloergómetros (bicicletas fijas, cintas de correr o remoergómetros) pueden utilizarse los Watts; en cambio, en actividades al aire libre suele utilizarse la frecuencia cardíaca, ya que la misma aumenta al incrementarse la actividad para aportar más nutrientes y oxígeno a los tejidos, hasta alcanzar el umbral anaeróbico. Sin embargo, dicha relación entre la intensidad (tasa de trabajo por unidad de tiempo) y la frecuencia cardíaca, varía entre sujetos. En algunos casos y en personas más entrenadas se suele utilizar el VO2max como medida de intensidad, o incluso mediciones de lactato. El VO2max, muy utilizado en algunos entrenamientos aeróbicos, es el máximo volumen de oxígeno que un sujeto puede metabolizar durante el ejercicio; y suele expresarse en mililitros de oxígeno por kilogramo de peso corporal por minuto (ml/kg/min). A medida que la intensidad aumenta, los tejidos requieren mayor energía y, hasta determinadas intensidades (umbral anaeróbico), el aporte de energía se realiza principalmente a expensas del metabolismo aeróbico.

En contraposición, las actividades anaeróbicas (sin la necesidad del oxígeno) se asocian a elevadas tasas de trabajo por unidad de tiempo. Para satisfacer las elevadas demandas energéticas en breves periodos de tiempo, se realiza un metabolismo incompleto, pero más veloz y sin el consumo de oxígeno. Durante esta modalidad de EF, el énfasis no está en la duración sino en la intensidad. En esta modalidad intervienen dos principales procesos metabólicos, los fosfágenos (el trifosfato de

adenosina y la fosfocreatina) y la glucólisis anaeróbica. Esta elevada tasa de trabajo de más breve duración conlleva mayores respuestas neuromusculares con mayor estrés en el sistema nervioso y oxidativo, debido a la acumulación de lactato.

Algunos investigadores señalan que el EF de modalidad aeróbica se asocia más fuertemente con las mejoras cognitivas que la modalidad anaeróbica. Si bien, se propone la efectividad del EF aeróbico como medio no farmacológico para prevenir o aliviar el deterioro cognitivo en las diferentes etapas de la EA, es escasa la información que valida este concepto. Diversos autores e investigaciones establecen cierto consenso en que el EF de modalidad aeróbica y regular fortalece la conectividad funcional de redes neuronales, incluyendo al hipocampo, e influye positivamente sobre el volumen hipocampal en adultos mayores, generando mejoras en la cognición (Erickson *et al.*, 2011; Ten Brinke *et al.*, 2015; Tarumi *et al.*, 2019; Voss *et al.*, 2019; Rody, De Amorim and De Felice, 2022). Investigaciones actuales han concluido que el EF, en especial el de modalidad aeróbica, podría constituir un potente recurso para mejorar la función cognitiva, o al menos, atenuar el deterioro cognitivo, en poblaciones en riesgo de sufrir EA (Pitkälä *et al.*, 2013). Burns y colaboradores encontraron que los niveles más elevados de aptitud cardiorespiratoria (VO₂max) se asociaron de manera negativa con la atrofia cerebral (Burns *et al.*, 2008). En un estudio en adultos mayores sin demencia, en el que se recopilaban imágenes de RMI antes y después de un programa de 6 meses de entrenamiento, encontraron que, si bien al comienzo no diferían en el volumen hipocampal, el EF aeróbico resultó efectivo para aumentar el tamaño del hipocampo. Luego de un seguimiento de 2 años, el volumen del hipocampo se incrementó un 2%, mientras que la pérdida del volumen cerebral relacionada con la edad logró revertirse gracias a la intervención del EF de modalidad aeróbica. Por otro lado, los sujetos sin demencia que realizan EF, presentan rendimientos cognitivos globales superiores a aquellos sujetos que no lo realizan (Burns *et al.*, 2008). En el mismo sentido, los hallazgos producidos por Voss y colaboradores respaldan que la mejora en la aptitud cardiorespiratoria (evaluada mediante el VO₂max) constituye un factor relevante para aminorar los efectos propios de la senescencia a nivel cognitivo y se asocian con un menor riesgo de demencia y un menor deterioro cognitivo asociado a la edad (Voss *et al.*, 2016). En la misma línea, un metanálisis en el que participaron 1364 participantes adultos mayores con DCL demostró que el EF de modalidad aeróbica mejora la función cognitiva (Yong *et al.*, 2021). Estos beneficios podrían deberse a diversos mecanismos subyacentes que implican tanto el aumento de mioquinas, como de los factores tróficos y a la reducción de las citoquinas proinflamatorias y los procesos inflamatorios (Tsai *et al.*, 2018). El EF de modalidad aeróbica podría constituir una terapia efectiva con el objetivo de mermar la actividad del inflamósoma NLRP3, mediante la producción de β -HB, que suprime la activación del inflamósoma NLRP3 (Youm *et al.*, 2015). Un estudio realizado en roedores por Wang y colaboradores, mostró que luego de cuatro semanas de EF de modalidad aeróbica, se redujeron los niveles de citoquinas proinflamatorias en el hipocampo y la activación de NLRP3 (Wang *et al.*, 2016).

Guadagni y colaboradores encontraron evidencia de que el EF aeróbico prolongado durante 6 meses en adultos mayores sanos, propició mejoras significativas a nivel cognitivo. Dichas mejoras se deben a las modulaciones cerebrovasculares propiciadas por el EF aeróbico (Guadagni *et al.*, 2020). En el mismo sentido, se han encontrado evidencias de que tres meses de EF en modalidad aeróbica

en un modelo murino de EA con amiloidosis logró normalizar la morfología vascular hipocampal y reducir la angiopatía cerebral amiloide, logrando a su vez mejoras en la neurogénesis y en la memoria espacial (Maliszewska-Cyna, Xhima and Aubert, 2016).

Cho y colaboradores sometieron a dos grupos de ratones transgénicos de 4 y 24 meses de edad a correr en cinta durante 12 semanas y los sacrificaron a los 7 meses (en la etapa temprana de la EA) y a los 27 meses (en la etapa avanzada de la EA). Los autores encontraron que luego de 12 semanas de EF aeróbico en cinta se revirtió por completo el deterioro de memoria a corto y largo plazo en ambos grupos (Cho *et al.*, 2015). A su vez, el EF aeróbico redujo la patología amiloide y la hiperfosforilación de tau en hipocampo y corteza de los ratones (Cho *et al.*, 2015). Otros estudios ya habían demostrado que correr voluntariamente en cinta aminoraba el deterioro cognitivo en pacientes con EA (Burns *et al.*, 2008; Yuede *et al.*, 2009).

Sin embargo, otras investigaciones se manifiestan en sentido contrario al encontrar evidencia de que el EF de modalidad anaeróbica o de fuerza genera relevantes mejoras a nivel cognitivo. Si bien existe en la actualidad múltiples investigaciones que asocian el EF de modalidad aeróbica con la mejora cognitiva en pacientes con EA, esta relación esta menos estudiada en lo que concierne a los efectos de los ejercicios de fuerza (Panza *et al.*, 2018; Herold *et al.*, 2019). El EF anaeróbico constituye una modalidad que persigue como principal objetivo una mejora de las prestaciones motrices asociadas a la calidad y la intensidad en detrimento de la duración del esfuerzo. Suele estar asociada tanto a aumentos en los niveles de fuerza y velocidad, como de masa muscular. El músculo esquelético es el órgano más grande del cuerpo humano y posibilita la interacción con el medio, a través del sostén postural y de los movimientos voluntarios (Tieland, Trouwborst and Clark, 2018). A su vez cumple un rol determinante en la regulación metabólica. Debido a esto, cambios en los porcentajes de masa muscular esquelética ejercen una influencia directa sobre el metabolismo orgánico (Han *et al.*, 2023).

La sarcopenia consiste en una disminución de la masa muscular esquelética asociada a la edad, que cursa con una disminución de los niveles de fuerza muscular, de función muscular y de rendimiento físico general (Peng *et al.*, 2020; Ramoo *et al.*, 2022). Se han encontrado fuertes asociaciones longitudinales, entre la sarcopenia, el DCL y la función cognitiva en adultos mayores (Salinas-Rodríguez *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2022). En un metanálisis, Chang y colaboradores, encontraron que la sarcopenia se asocia con un incremento del deterioro cognitivo (Chang *et al.*, 2016). Esto se ha respaldado en estudios que encontraron que la sarcopenia se incrementa desde las etapas iniciales de la EA, profundizándose a medida que la enfermedad avanza, encontrándose grandes diferencias entre sujetos sanos y aquellos con EA en estadios avanzados (Ogawa *et al.*, 2018). Un menor porcentaje de masa muscular se ha relacionado con una mayor atrofia cerebral y un incremento en el riesgo de sufrir EA, mientras que el aumento del tejido muscular se asoció con una disminución en la probabilidad de padecer EA en sujetos de edad avanzada (Burns *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2019). Múltiples investigaciones han respaldado los beneficios del EF anaeróbico en relación a la sarcopenia, la mejora de los niveles de fuerza, la calidad de los gestos técnicos y del rendimiento muscular (Mende *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2022; Han *et al.*, 2023). En tal sentido, en un estudio transversal se comparó los efectos del EF aeróbico y anaeróbico en relación a la sarcopenia. Los hallazgos indican que las mujeres mayores que participaron del estudio y que realizaron EF

aeróbico, no lograron reducir la incidencia de sarcopenia; mientras que el EF anaeróbico de fuerza fue efectivo para tal fin (Supriya *et al.*, 2022). Los posibles mecanismos mediante los cuales el EF de fuerza impacta en la sarcopenia abarcan la revitalización de las células musculares satélite y la mejora tanto de la función como de la autofagia mitocondrial (White *et al.*, 2016; Hsu *et al.*, 2022). De esta manera, en los últimos años se ha consensuado en que el EF de fuerza que conlleva a la mejora en el tejido muscular, constituye un posible factor protector de la sarcopenia, siendo un posible recurso para disminuir el riesgo de deterioro cognitivo en adultos mayores (Boyle *et al.*, 2009; Hu *et al.*, 2022). Sin embargo, aún no se ha logrado dilucidar por completo los mecanismos que subyacen a dicha asociación y se requieren de más estudios en esta línea.

Distintas investigaciones señalan que el EF de fuerza optimiza la función cognitiva a cualquier edad y en cualquier estado de salud cognitiva (Northey *et al.*, 2018; Broadhouse *et al.*, 2020; Landrigan *et al.*, 2020; Walsh *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2023). En el mismo sentido, Broadhouse y colaboradores, en una investigación reciente, encontraron que luego de 6 meses de entrenamiento de fuerza se produjo una mejora en la cognición. A su vez, se logró prevenir la degeneración estructural y funcional del hipocampo en los 12 meses siguientes a la finalización del entrenamiento en pacientes con DCL (Broadhouse *et al.*, 2020). Se atribuye la mejora cognitiva luego del EF anaeróbico debido al rol de las mioquinas (Fiuza-Luces *et al.*, 2018; Han *et al.*, 2023). Por lo tanto, los ejercicios anaeróbicos de fuerza, como el levantamiento de pesas, podría constituir un factor protector frente a los factores de riesgo de la EA y la función cognitiva en general, tanto en adultos mayores como en la población en general (Fiuza-Luces *et al.*, 2018).

En otro de los aspectos relevantes asociados al EF de modalidad anaeróbica, se ha encontrado evidencia de que el EF de fuerza incrementó la concentración de Irisina en sangre en mayor medida que el EF de modalidad aeróbica. Esto podría constituir un recurso eficaz para establecer terapias protectoras en relación a la EA y a la mejora de la cognición en pacientes, debido a los efectos de la Irisina sobre la neurocognición (Tsuchiya *et al.*, 2014; Kim *et al.*, 2016). A su vez, se ha encontrado evidencia de que el EF de modalidad de anaeróbico de fuerza logra prevenir la activación del inflamósoma NLRP3 en adultos mayores saludables (Mejías-Peña *et al.*, 2017), un componente clave de la fisiopatología de la EA. De esta manera, tanto la modalidad aeróbica como la anaeróbica y de fuerza, brindan beneficios relacionados con el inflamósoma NLRP3 en humanos, al reducir su expresión y evidenciar niveles más bajos de marcadores proinflamatorios (Abkenar, Rahmani-Nia and Lombardi, 2019).

Dadas estas conexiones, resulta esencial profundizar en la exploración de los impactos de los ejercicios de fuerza, así como examinar la manera en que la optimización de los niveles de fuerza y de masa muscular intervienen en la prevención del deterioro cognitivo. A su vez, se requieren de mayores investigaciones en esta área para determinar si la sarcopenia constituye un factor agravante de la EA, o si es un factor directo o indirecto en la patogenia de la EA. Se deberá investigar en profundidad el vínculo entre la masa muscular, la función muscular y el riesgo de EA. A su vez, se requiere clarificar si la intervención mediante terapias específicas para prevenir sarcopenia, pueden disminuir la incidencia o la progresión de la EA.

En cuanto al estado del arte en torno a las recomendaciones referidas al EF aeróbico o anaeróbico se puede mencionar que se consideran la combinación de ambas en la prescripción de EF. La

Organización Mundial de la Salud recomienda a las personas mayores de 65 años de edad con funciones cognitivas normales realizar 150 minutos semanales de EF de modalidad aeróbica a intensidad moderada o 75 minutos de EF de intensidad vigorosa con EF adicional de fuerza para disminuir el riesgo de deterioro cognitivo lo que también resulta adecuado para personas en las etapas iniciales de las enfermedades neurodegenerativas (Jia *et al.*, 2019).

A su vez, en un interesante estudio, con una mediana de duración de 12 años, en el que fueron incluidos un total de 495.700 participantes del BioBank del Reino Unido, que no presentaban demencia al inicio del seguimiento se investigó la influencia del EF aeróbico y anaeróbico en cuanto al riesgo de sufrir demencia. Durante los años de seguimiento un total de 3.986 participantes desarrollaron demencia con etiología diversa. El estudio investigó el vínculo entre el ritmo de caminata y la fuerza de agarre con dinamómetro con el riesgo de demencia de inicio reciente. El ritmo de caminata fue autodefinido como lento, medio o rápido. La fuerza de agarre se evaluó con un dinamómetro (He *et al.*, 2023). Los participantes con ritmos de caminata medio y rápido presentaron un riesgo significativamente menor de desarrollar demencia en comparación con el grupo de ritmo de caminata lento (He *et al.*, 2023). A su vez, los participantes con ritmo de caminata medio o rápido y una fuerza de agarre más alta, presentaron riesgos más bajos de demencia (He *et al.*, 2023). Estos datos sugieren que presentar niveles de fuerza más elevados, como caminar a ritmos más intensos podrían formar parte de una estrategia integral para prevenir el riesgo de demencia (He *et al.*, 2023).

4.4 Efectos neuroprotectores del EF: Alta intensidad vs Baja intensidad

Los programas de rehabilitación para adultos tradicionalmente se basan en EF de modalidad aeróbica y continuo de intensidades bajas o moderadas, que duran no más de 30 minutos por sesión. Al considerar el posible rol del lactato en relación a los beneficios del EF con respecto a la EA, el EF de modalidad intensa ha ganado relevancia en los últimos años. El EF intenso, se basa principalmente en la glucólisis aeróbica y anaeróbica, y como resultado en mayores niveles de lactato que el EF de modalidad aeróbica (ver Tabla 15). Debido a esto, podría constituir una modalidad de EF adecuada a la hora establecer terapias protectoras frente a los riesgos de EA tanto en adultos mayores como adultos de mediana edad. Algunas investigaciones actuales sugieren que el EF de alta intensidad provoca incrementos del BDNF mayores a los provocados por el EF de baja intensidad, y se cree que la diferencia se debe a los efectos del lactato propios del EF de alta intensidad (Saucedo Marquez *et al.*, 2015; Boyne *et al.*, 2019; Antunes *et al.*, 2020; Brooks *et al.*, 2023).

Se ha encontrado evidencia que sugiere que la intensidad del EF se correlaciona de manera positiva con los niveles de BDNF plasmático en sujetos sanos (Ferris, Williams and Shen, 2007). En tal sentido, Tsuchiya y colaboradores, compararon un protocolo de EF de alta intensidad con uno de baja intensidad. El de alta intensidad consiste en una intensidad del 80% del VO₂ máx, mientras que el de baja intensidad ronda el 40% del VO₂máx. Los grupos que realizaron EF de alta intensidad, con evidencias de mayores niveles de lactato, presentaron niveles más elevados de Irisina plasmática, en comparación con el grupo que realizó EF de baja intensidad, y con los niveles encontrados en el propio grupo, previo al EF (Tsuchiya *et al.*, 2014). Estos hallazgos sugieren que el

EF de intensidades más elevadas, con mayores concentraciones de lactato, estimulan la liberación de la mioquina Irisina en mayor medida que el EF de baja intensidad (Lecker *et al.*, 2012; Østhus *et al.*, 2012; Rana *et al.*, 2014; Tsuchiya *et al.*, 2014; Luz María Trujillo, Daniela García and Astrid Von Oetinger, 2016; Clarke *et al.*, 2018; Lourenco *et al.*, 2019; Rody, De Amorim and De Felice, 2022). De esta manera, aumentar los niveles de Irisina mediante el EF adecuado, incrementa los efectos neuroprotectores, gracias a su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, estimular la expresión de BDNF (Lecker *et al.*, 2012; Lourenco *et al.*, 2019; Severinsen and Pedersen, 2021; Rody, De Amorim and De Felice, 2022) y de influir positivamente sobre los procesos neuroinflamatorios y en la apoptosis neural (Wang *et al.*, 2022). Por lo tanto, el EF de alta intensidad, mediante la acción de la Irisina, influiría positivamente sobre la neurocognición y la comunicación entre músculo y cerebro (Wrann *et al.*, 2013; Lourenco *et al.*, 2019, 2020; de Freitas, Lourenco and De Felice, 2020; Xu *et al.*, 2021). En el mismo sentido, 6 semanas de EF de modalidad HIIT (High intensity interval training, por sus siglas en inglés) ha provocado incrementos mayores y más duraderos de BDNF que el EF de modalidad aeróbica continua de baja intensidad (MICT, moderate-intensity continuous exercise training). Algunos investigadores aseguran que el HIIT ha demostrado ser más beneficioso que el EF continuo de baja intensidad (MICT) en la prevención de algunos factores asociados a la EA como es el caso de la obesidad, la dislipemia o la hipertensión (Türk *et al.*, 2017; Way *et al.*, 2019). La hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y la obesidad presentan una fuerte correlación con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, de demencia y EA, así como con un menor volumen de sustancia gris cortical (Cotman, Berchtold and Christie, 2007; Kalaria *et al.*, 2008; Jefferson *et al.*, 2015; Viticchi *et al.*, 2015; Chatterjee *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2017; Hamer and Batty, 2019; Valenzuela *et al.*, 2020). La influencia del HIIT sobre dichos factores de riesgo podría convertirlo en una valiosa herramienta a los fines neuroprotectores. De este modo, el HIIT podría constituir una estrategia más eficiente para la mejora de la aptitud cardiorespiratoria, lo que usualmente se conoce como VO₂ max (Helgerud *et al.*, 2007; Williams *et al.*, 2019). Esto resulta muy relevante, debido a que la mejora en el pico de VO₂ observada luego del EF se correlaciona positivamente con mejoras en la integridad del tracto de sustancia blanca en la corteza prefrontal en pacientes que presentaban DCL (Tarumi *et al.*, 2020). A su vez, el EF de alta intensidad, como el HIIT, por su mayor exigencia neuromuscular intervendría directamente sobre la sarcopenia, mediante la acción de distintas citoquinas, y podría constituir un factor protector frente al deterioro cognitivo (Wrann *et al.*, 2013 ; White *et al.*, 2016; Lourenco *et al.*, 2019, 2020; de Freitas, Lourenco and De Felice, 2020; Xu *et al.*, 2021; Hsu *et al.*, 2022; Hu *et al.*, 2022; Mende *et al.*, 2022; Supriya *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2022; Han *et al.*, 2023). La relación entre sarcopenia y deterioro cognitivo ha reunido un creciente interés en múltiples investigaciones actuales (Chang *et al.*, 2016; Burns *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2019; Salinas-Rodríguez *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2022; Wrann *et al.*, 2013; Lourenco *et al.*, 2019, 2020; de Freitas, Lourenco and De Felice, 2020; Xu *et al.*, 2021). La asociación entre la disminución de la masa muscular y el funcionamiento cognitivo podría deberse al rol de las mioquinas. Las mioquinas, liberadas a partir de la contracción muscular, constituyen el principal vínculo entre el músculo y el cerebro. Mioquinas como la Irisina o la Catepsina B han demostrado propiciar efectos positivos sobre la función cognitiva, asociándolas a procesos tanto neuroprotectores como neurotróficos (Rody, De Amorim and De Felice, 2022).

Como se mencionó anteriormente la activación muscular constituye el estímulo principal para la expresión de las mioquinas (Schnyder and Handschin, 2015), por lo tanto, a mayor capacidad contráctil, mayor será la expresión y secreción de las mioquinas descriptas. De la misma forma, la atrofia muscular propia de la sarcopenia influiría negativamente en la homeostasis metabólica por una merma en las mioquinas disponibles y de esta manera afectaría negativamente la neurocognición. Resulta probable que, a mayor masa muscular y a una mayor activación muscular, se disponga de mayor número de mioquinas disponibles. No obstante, se debe señalar que dicha asociación no es lineal y puede fluctuar en función de múltiples variables, como la intensidad del EF, la edad del participante, el estado previo de salud, entre otros. A su vez, aún se requieren mayores investigaciones en este campo para dilucidar el vínculo entre masa muscular, disponibilidad de mioquinas y salud neurocognitiva.

Existe cierta controversia en la intensidad más idónea de EF para obtener los efectos protectores frente al deterioro cognitivo. El entrenamiento, de al menos 3 meses de duración, de alta intensidad resultó en un mayor estado proinflamatorio en comparación con modalidades moderadas de EF (Abkenar, Rahmani-Nia and Lombardi, 2019). A su vez, el EF agudo de alta intensidad, en sujetos no acostumbrados, conlleva un aumento de marcadores proinflamatorios y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (Abkenar, Rahmani-Nia and Lombardi, 2019).

Los efectos antiinflamatorios del EF de intensidades moderadas, se han demostrado en estudios donde administran plasma de ratones sometidos a EF durante 28 días a ratones sedentarios, observando una disminución de procesos neuroinflamatorios del hipocampo (de Miguel *et al.*, 2019). Al analizar los posibles efectos del EF sobre los procesos inflamatorios, se debe tener en cuenta que si bien el EF intenso y agudo en personas desacostumbradas podría generar una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, se ha demostrado que el EF de modalidad crónica o regular y aeróbica disminuye los biomarcadores inflamatorios como IL-6, proteína C reactiva y el TNF- α , tanto en adultos mayores como en personas con deterioro cognitivo, logrando efectos neuroprotectores sobre la salud cognitiva (Cotman, Berchtold and Christie, 2007; Monteiro-Junior *et al.*, 2018; Valenzuela *et al.*, 2020; Rody, De Amorim and De Felice, 2022).

Por lo tanto, resulta crucial el desarrollo de investigaciones futuras que indaguen y comparen los efectos de las distintas intensidades MICT en comparación con actividades de intensidades moderadas o con el HIIT en la neuroprotección para la EA y mejoras cognitivas.

4.5 Efectos adversos del EF en modalidades extremas sobre el cerebro y la función cognitiva.

A pesar de los efectos positivos demostrados por el EF en distintas áreas relacionadas con la salud a nivel general, y en particular en el cerebro; diversos estudios actuales han demostrado una relación entre el EF extremo y la interrupción de los procesos celulares, metabólicos, hormonales y con diversos efectos adversos a nivel cognitivo que no deben soslayarse. A continuación, se enumeran algunos mecanismos celulares, debido a los cuales se considera que EF extremo podría interferir con la función neuronal normal, en particular aquellos involucrados con el aprendizaje y la memoria.

4.5.1 Aumento de las especies reactivas de oxígeno

El cerebro humano, si bien representa aproximadamente el 2% del peso corporal de un adulto, consume valores cercanos al 20% del oxígeno en estado de reposo y el 25% de glucosa corporal, de la cual, la mayor parte se utiliza en la glucólisis y la fosforilación oxidativa mitocondrial requerida para mantener de manera activa los potenciales de reposo neuronales (Yin *et al.*, 2016). La elevada tasa de consumo de oxígeno, junto con los niveles bajos de enzimas antioxidantes encontradas en el cerebro, en especial durante el EF extremadamente intenso, aumenta la vulnerabilidad del SNC al estrés oxidativo (Phillips *et al.*, 2014). Se ha demostrado, en diversos estudios actuales, que el EF extremo genera elevados niveles de especies reactivas de oxígeno, lo que conduce al daño oxidativo en el ADN, ARN, proteínas y lípidos. En algunos estudios realizados en modelos murinos, se ha demostrado que el EF intenso aumentó considerablemente el estrés oxidativo (Phillips *et al.*, 2014). Algunos estudios realizados en humanos, que participan en actividades intensas en montaña han indicado un aumento del estrés oxidativo y niveles elevados de especies reactivas de oxígeno. Si bien la vitamina E, un antioxidante por excelencia, suele inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno, ante el EF extenuante en humanos, se produce un recambio de vitamina E, que debilita la defensa antioxidante (Phillips *et al.*, 2014). Debido a esto, si bien el EF moderado podría mejorar los mecanismos de defensa antioxidante, intensidades extremas de EF pueden agotar las reservas antioxidantes, conduciendo a efectos neurológicos adversos.

4.5.2 Aumento en la señalización de corticoesteroides

La IL-6 es liberada por los músculos durante la actividad física extenuante y de esta manera activa la liberación de la hormona adrenocorticotropina de la glándula hipófisis, la cual induce la síntesis y liberación de cortisol, la principal hormona secretada frente a situaciones de estrés (Phillips *et al.*, 2014). El cortisol prepara al individuo para la huida o la lucha, posibilitando un rápido redireccionamiento del flujo sanguíneo hacia los músculos esqueléticos de mayor tamaño, permitiendo así la reacción de huida ante situaciones amenazantes. El cortisol, según se ha demostrado en los últimos años, también desempeña un rol importante en los procesos de memoria, debido a que ciertas regiones cerebrales relevantes para los procesos de memoria como el hipocampo, la corteza prefrontal y la amígdala expresan altos niveles de receptores de glucocorticoides. Niveles excesivos de glucocorticoides en la región del hipocampo se han relacionado con una reducción significativa en la neurogénesis y la función de las sinapsis excitatorias, un incremento en la muerte celular por apoptosis, una supresión de la potenciación a largo plazo y una extensa reorganización dendrítica en la corteza prefrontal (Phillips *et al.*, 2014).

El EF ha sido asociado en las últimas décadas con la disminución de los niveles de glucocorticoides y la atenuación de los efectos del estrés en el organismo. Sin embargo, en los últimos años se ha reunido evidencia que sugiere que los efectos positivos antes mencionados, alcanzarían su máximo con el EF de intensidad moderada, luego de lo cual su efecto sería adverso (Tauler *et al.*, 2014). Diversos estudios han demostrado que la magnitud de la respuesta de cortisol ante el EF se relaciona positivamente de manera lineal con la intensidad y duración del EF (Phillips *et al.*, 2014). A su vez, se ha demostrado la presencia de niveles elevados de la hormona adrenocorticotropina en

la circulación luego de EF extenuante. De esta manera, ante niveles más altos de intensidad y duración en el EF se produce un incremento en la liberación de cortisol. Estos últimos son indicadores del estrés físico producido ante intensidades elevadas y extenuantes. Estos efectos se han observado en distintos estudios que indagan en la respuesta hormonal al EF de alta intensidad y prolongados en el tiempo. Por lo tanto, el EF de alta intensidad y extenuante, combinado con el estrés psicológico, se relacionan con aumentos de cortisol y deterioro cognitivo (Phillips *et al.*, 2014).

En conjunto, las últimas investigaciones relacionadas, parecen indicar que los niveles extremos de EF debilitarían el sistema inmunológico, ya sea mediante la reducción de la defensa inmunitaria o por la modificación de los niveles de cortisol.

5. Conclusión

El fenómeno demográfico actual, en el que la proporción de personas mayores en la población mundial total crece rápidamente, debido a la merma en la tasa de natalidad, junto con el incremento en la esperanza de vida, aumenta significativamente el porcentaje de la población en riesgo de desarrollar EA y otras formas de demencia. Se proyecta que la región de América del Sur experimentará un notable aumento en la longevidad en las próximas décadas, lo que contribuirá al incremento de la prevalencia de demencias. Esta grave situación epidemiológica asociada a la demencia, particularmente a la EA, demanda una revisión profunda de las estrategias sanitarias.

La OMS clasifica a la demencia como la séptima causa de muerte por enfermedad y una de las principales responsables de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores. Las estimaciones preocupantes sobre el futuro aumento de casos de demencia por EA en un contexto mundial de creciente longevidad, subrayan la urgente necesidad de actuar con celeridad. A su vez, los elevados costos asociados con la dependencia ocasionada a la demencia representan una carga significativa tanto para los individuos afectados, como para sus familias y los sistemas de salud.

Ante este escenario, resulta imperativo que las entidades sanitarias gubernamentales y los organismos pertinentes redoblen su esfuerzo para abordar con eficacia el impacto de la demencia en la sociedad. Resulta crucial implementar políticas y programas que promuevan la prevención, el diagnóstico precoz, el acompañamiento y tratamiento en el curso de la enfermedad y la atención integral de los pacientes afectados por dicha enfermedad, así como la capacitación para sus cuidadores. Solo mediante una acción concertada y proactiva se podrá hacer frente a los desafíos que plantea la creciente crisis en la salud pública. En este sentido se debe resaltar que la investigación puede mejorar la efectividad y la eficiencia de los programas de salud, proporcionando un buen asesoramiento a los gestores que intervienen en el diseño de políticas públicas; debido a que los principales objetivos de la investigación son, por un lado, describir la distribución de las enfermedades en la población humana y, por otro, contribuir al descubrimiento de terapias para curar y paliar dichas enfermedades.

En esta dirección deberían desarrollarse métodos farmacológicos y no farmacológicos para optimizar y preservar el estado cognitivo de los ciudadanos. El EF ha demostrado, según lo indican las investigaciones recientes, constituir un método asequible a la gran población y efectivo para la optimización de la función cognitiva en todas las edades, y especialmente en los adultos mayores, que constituye la población más vulnerable a las patologías neurodegenerativas.

La demencia por EA constituye un síndrome adquirido crónico y progresivo. Se diferencia de algunos síndromes focales similares, por su afectación multidominio, que no pueden asociarse a otro trastorno mental (como la depresión o la esquizofrenia). Para su diagnóstico crónico se requiere de una duración mayor a seis meses. La EA, se caracteriza por cambios celulares, histológicos e inmunohistoquímicos propios, con una distribución característica que la diferencia de los patrones de envejecimiento normal. Dicha patología pertenece al grupo de las demencias degenerativas, de curso lento y progresivo; y se encuentra asociada a anomalías en el plegamiento proteico y una atrofia cortical progresiva. Se ha verificado que resulta poco probable que esta patología se presente aislada; por el contrario, suele encontrarse en pacientes una combinación de lesiones degenerativas propias del Alzheimer junto con patologías vasculares e inflamatorias. A su vez, la presencia del

alelo 4 de la apolipoproteína E del cromosoma 19 aumenta el riesgo de padecer EA. La muerte neuronal en las distintas regiones cerebrales, ocasiona su afectación multidominio.

En la clínica, la EA se caracteriza por afectación grave y precoz de la memoria episódica reciente, aparejada de síndromes prototípicos como afasia, apraxia y agnosia; sin embargo, en las etapas iniciales, no suelen presentarse manifestaciones motoras prominentes. La fisiopatología de la EA se inicia mucho antes de la aparición de los síntomas, con la degeneración cortical que comienza previamente a la aparición de su manifestación clínica. Las primeras estructuras afectadas suelen ser el lóbulo temporal medial, incluyendo la corteza entorrinal y el hipocampo, que se pueden evaluar mediante neuroimágenes. La atrofia hipocampal constituye uno de los principales signos de EA. La RMI estructural es el método más utilizado para la detección de la atrofia cortical, así como para evaluar la alteración de sustancia blanca. La PET, por su parte, es utilizada para la detección de los depósitos de proteína A β , un rasgo distintivo de los pacientes con EA. A su vez los análisis volumétricos permiten distinguir el envejecimiento esperado de la atrofia cortical y degeneración neural patológica.

En la patogenia de la EA, se producen dos principales alteraciones: las placas seniles, que se encuentran conformadas por el acúmulo del péptido A β y los ONF, constituidos por proteínas P-tau. Dichas alteraciones resultan en pérdida sináptica, degeneración neural y depósitos de A β en vasos sanguíneos. El número de ONF hallados encuentra correlación con el grado de deterioro cognitivo en la EA y se conoce que los ONF intracelulares preceden a la muerte celular. La evolución fisiopatológica tradicionalmente se enmarcó en lo que se conoció como la “cascada amiloide”. La misma propone que el agregado de péptido A β y especialmente en su forma más nociva de A β 42, conduciría a un estado de neurotoxicidad que terminaría produciendo la hiperfosforilación de la proteína tau. Posteriormente, la P-tau induciría a su agregación en ONF. Sin embargo, en los últimos años se ha reunido evidencia que respalda un modelo progresivo de agregación de la proteína tau inducida por la carga amiloide, que conlleva posteriormente a una neurodegeneración y deterioro cognitivo.

Gracias a investigaciones recientes, se ha demostrado que el sistema inmunitario desempeña un papel crucial en el desarrollo de la patogenia de la EA. Esto ha llevado a un cambio de paradigma que no solo ve a la neuroinflamación como una respuesta a las placas de A β y los ONF, sino que la considera un factor contribuyente significativo. En los últimos años se ha postulado a la inflamación oxidativa y crónica como una de las causas de neurodegeneración, mediante la regulación de los niveles de microARN relacionada a la EA. Numerosos factores proinflamatorios, como el TNF- α , la caspasa-1 o la IL-1 β , han sido asociadas con la neuropatología propia de la EA.

En este sentido el entendimiento profundo de los procesos fisiopatológicos subyacentes a la EA y sus manifestaciones clínicas resulta esencial para el diagnóstico temprano y el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas. Avanzar en la comprensión de la neurofisiología de la demencia por EA, resulta fundamental para abordar los desafíos crecientes que plantea. En tal sentido resulta crucial el desarrollo y comprensión de novedosos y representativos biomarcadores.

Los biomarcadores asociados a la EA deben cumplir varios criterios fundamentales: ser capaces de identificar la presencia de la patología de manera independiente, estar estrechamente relacionados con la fisiopatología de la enfermedad y ser detectables en las etapas prodrómicas y preclínicas.

Entre los biomarcadores más confiables en la actualidad, se consideran la RMI, la PET de amiloide, la PET con fluordesoxiglucosa y los marcadores en el LCR. En un síndrome tan complejo como la EA resulta crucial contar con biomarcadores que posibiliten determinar la extensión y la gravedad de la enfermedad, establecer tanto un pronóstico como una evaluación de las respuestas al tratamiento. Resulta crucial que dichos biomarcadores sean accesibles y económicamente viables para su utilización generalizada. En la actualidad, se están desarrollando biomarcadores que cumplan con dichos criterios. Los esfuerzos se centran con predominio en dos áreas: aquellos biomarcadores en el LCR y neuroimágenes. Existe, a su vez, un gran interés en el desarrollo de marcadores en sangre, aunque los mismos aun requieren un mayor grado de evidencia científica. Actualmente se están realizando y planeando varios ensayos de prevención secundaria que operan bajo la premisa de que la presencia de marcadores amiloides implican el desarrollo de un deterioro clínico más rápido; aunque esta hipótesis es plausible, los datos que respaldan este enfoque no son concluyentes hasta el momento.

Investigaciones actuales concluyen que el estilo de vida influye en el desarrollo de la EA. Por lo tanto, resulta importante determinar los factores que resultan neuroprotectores para poder actuar directamente sobre ellos y lograr efectos preventivos o positivos en relación a la evolución de la enfermedad (OMS, 2022).

El cambio progresivo hacia el sedentarismo, influye directamente sobre la acción de las mioquinas y sobre el sistema cardiovascular. A su vez, las dietas hipercalóricas y el acceso prácticamente irrestricto a alimentos multiprocesados y azucarados, se ha asociado con un florecimiento de enfermedades neuroinflamatorias que aumentan el riesgo de demencia y deterioro cognitivo. Modos de vida más activos y asociados a otros patrones alimenticios se relacionan con índices bajos de patologías neurodegenerativas, propiciando así algunos indicios sobre el efecto de algunos hábitos sobre la salud cognitiva (Gatz *et al.*, 2023). El sedentarismo e insuficientes dosis de actividad física en general, continúa siendo una problemática relevante a nivel mundial. Según la OMS uno de cada cuatro adultos no cumple las recomendaciones mínimas de EF estipuladas. El sedentarismo constituye uno de los principales factores de riesgo modificables en enfermedades como la diabetes mellitus, la obesidad y en diversos trastornos neurológicos, incluida la EA, donde es considerado uno de los factores más relevantes en su incidencia. Las personas físicamente activas presentan un 35% de menor riesgo de sufrir un deterioro cognitivo que las personas sedentarias según investigaciones actuales. Los factores que podrían considerarse protectores contra la demencia y el deterioro cognitivo incluyen el EF, hábitos de vida saludables que comprenden periodos adecuados de descanso, una alimentación balanceada y acorde a las necesidades calóricas y nutritivas, una vida social activa, entre otros.

Gracias a diversos metanálisis e investigaciones experimentales tanto en animales como humanos se ha encontrado evidencia de que el EF puede ser un factor crucial en la preservación de las funciones cognitivas y en la prevención del envejecimiento cognitivo prematuro. Este papel neuroprotector se atribuye a una serie de mecanismos que promueven la supervivencia neuronal y reducen los factores de riesgo cardiovasculares. Se ha observado que el EF estimula tanto la angiogénesis como la neurogénesis y reduce la inflamación, produciendo cambios beneficiosos en la estructura y función cerebral. Además, se ha sugerido que el EF podría disminuir los depósitos de A β en el cerebro, lo que se relaciona con una desaceleración del deterioro cognitivo.

Los estudios han revelado que el EF podría ser una estrategia útil para modular la carga de A β y, por lo tanto, mitigar el deterioro cognitivo relacionado con esta proteína en todas las etapas de la EA, ya que la reducción de la proteína β -amiloide en el cerebro conlleva una desaceleración del deterioro cognitivo. Esto adquiere especial relevancia dado que los ensayos clínicos con fármacos reductores de la carga amiloide no han logrado mejorar sustancialmente la función cognitiva sin la intervención del EF. Además, se ha encontrado evidencia de que el EF puede disminuir la fosforilación de la proteína tau, otro marcador importante de la EA.

Los estudios realizados en pacientes con EA han mostrado que el EF puede mitigar los síntomas de deterioro cognitivo asociados con dicha enfermedad. Diversas investigaciones evidenciaron que el EF incrementa tanto el volumen hipocampal como el cortical, en individuos de todas las edades y condiciones, independientemente de si presentan DCL o EA, mitigando así el declive volumétrico típico de la senescencia. En este sentido, mayores niveles de EF se asocian a mayores volúmenes tanto en corteza frontal, occipital y entorrinal, como así también del hipocampo, incluso cuando son evaluados una década después. En general se asocia menor riesgo de deterioro cognitivo en la población que realiza EF de manera regular en comparación con la población sedentaria.

Por otro lado, también se ha observado que los efectos del EF en la función cognitiva están estrechamente ligados al papel de las neurotrofinas. Entre ellas, destaca el BDNF por su alta expresión en el cerebro, sus potentes efectos sobre las sinapsis y por su rol determinante en los procesos subyacentes a la diferenciación, supervivencia y plasticidad neural, como así también en la función de la memoria. La correlación positiva entre rendimiento cognitivo y niveles de BDNF, e inversamente correlacionados con los niveles de A β en humanos, destaca la relevancia del EF como un medio para incrementar la concentración plasmática de BDNF en humanos.

Otro factor trófico que es regulado por el EF y con potenciales efectos benéficos a nivel cognitivo es el IGF-I. Se ha encontrado evidencia que muestra que los niveles de IGF-I en adultos mayores cognitivamente normales presentan una correlación positiva con el funcionamiento cognitivo.

Así mismo, elevados niveles de EF han demostrado ser fundamentales para una mejora en la función vascular, para el aumento del flujo sanguíneo cerebral y el consiguiente aporte de nutrientes. La evidencia actual indica que la angiogénesis propiciada por el EF resulta fundamental para el papel neuroprotector del EF, al disminuir la inflamación y los factores de riesgo cerebrovasculares. Estos efectos son mediados por el Vegf-A, que desempeña un rol crucial tanto en la angiogénesis como en la neurogénesis hipocampal inducida por el EF.

A su vez, las exerquinas liberadas por distintos tejidos en respuesta al EF, y que ejercen su función a distancia, han ganado notoriedad en los últimos años. Estas exerquinas, son consideradas factores de señalización liberados en respuesta al EF y ejercen su función mediante distintas vías. Una de las exerquinas con mayor relevancia es el lactato. Se ha demostrado que el lactato, no solo constituye un sustrato metabólico para las neuronas, sino que además se comporta como molécula de señalización a nivel central e influye en la actividad neural, interviene en la señalización de la regulación del calcio, en la mielinización axonal y forma parte tanto de la angiogénesis como en la formación de memoria. En el mismo sentido, estudios recientes han revelado que el lactato desempeña un papel crucial en la regulación del BDNF en el hipocampo, mediante la regulación de la secreción de la proteína llamada FNDC5/Irisina, conocida por aumentar la expresión de BDNF.

La Irisina posee la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y estimular la neurogénesis hipocampal mediante el incremento de la expresión de BDNF. En la misma línea, se ha propuesto que la Irisina podría tener un rol fundamental en la plasticidad sináptica y la neuroprotección frente a enfermedades neurodegenerativas al favorecer la neurogénesis.

Otra molécula fundamental en los efectos del EF sobre la neurocognición lo constituye DBHB, la cual presenta la capacidad de estimular la producción de BDNF a nivel cerebral. Siguiendo esta línea, el β -HB podría ser relevante a la hora de conformar estrategias neuroprotectoras frente a enfermedades neurodegenerativas como la EA y otras formas de demencia.

En definitiva, muchos de los efectos del EF sobre la neurocognición son mediados por exerquinas secretadas por los tejidos periféricos en respuesta al ejercicio, y entre estas exerquinas se destacan la Irisina, IL-6, IL-8, CXCL12, CTSB, β -HB o lactato. Estos se consideran mediadores de los beneficios propiciados por el EF ya que al aumentar los niveles de BDNF, contribuyen al incremento en el volumen hipocampal, la neurogénesis; y la disminución de la neuroinflamación.

Por otro lado, el EF mediante procesos antioxidantes influye sobre la patogenia de la EA. Esto se debe a que la merma en la capacidad antioxidante junto con los elevados niveles de biomarcadores del estrés oxidativo, conlleva a una disfunción oxidativa que constituye un rasgo distintivo de la patogénesis de la EA. Se ha demostrado que el EF logra reducir el estado redox, adquiriendo de esta manera un mayor estado antioxidante y en consecuencia se observa una menor presencia de marcadores proinflamatorios.

Por estos motivos el EF dosificado y planificado se propone como una medida accesible a la gran mayoría de la población, por sus bajos costos, su fácil disponibilidad y sus prácticamente nulos efectos adversos a moderadas intensidades. Sin embargo, se plantea el debate en relación a cuál modalidad de EF resultaría la más idónea para potenciar sus efectos protectores frente a la EA.

El EF crónico o regular, con un patrón regular y repetido de sesiones de ejercicio a lo largo del tiempo, con un mínimo de 3 estímulos semanales de una duración mínima de 30 minutos, se asocia con respuestas enfocadas a adaptaciones metabólicas a largo plazo y a una disminución sustancial de los procesos inflamatorios. En este sentido, numerosas investigaciones han evidenciado que el EF regular o crónico podría atenuar el deterioro cognitivo que se produce durante el envejecimiento (Colcombe *et al.*, 2003; Price *et al.*, 2009; Sofi *et al.*, 2011; Tsai and Wang, 2015; Wang and Holsinger, 2018; Erickson *et al.*, 2019; Stillman *et al.*, 2020). De esta manera el ejercicio regular resulta la variable más aceptada en cuanto a la continuidad temporal del EF.

En lo referido a la previsibilidad del entorno, el EF de habilidades abiertas, que implica realizar EF en entornos cambiantes y no controlados, donde la respuesta a estímulos externos puede ser impredecible, al ser más exigentes desde lo cognitivo resultan un buen recurso para generar efectos adicionales a los aportados por el EF regular. Incluso podría ser un buen recurso realizarlo de manera alternada junto con protocolos de EF de habilidades cerradas, controlados y predecibles, donde las condiciones no cambian significativamente durante la sesión de ejercicio como es el caso de los deportes cíclicos de habilidades cerradas. Estos últimos posibilitan por su condición estable y previsible sostener algunas variables del EF de manera constante como la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los niveles de fuerza; rasgo que en los deportes de situación o abiertos es muy complejo de delimitar, debido a la imprevisibilidad que supone adaptarse a la estrategia del rival.

Por ejemplo, en un encuentro de tenis los tiempos entre cada ejecución motriz impiden mantener constante ciertas variables fisiológicas. A su vez el EF de habilidades abiertas podría posibilitar, la alternancia entre esfuerzos aeróbicos y anaeróbicos, con mayores implicancias de fuerza muscular. Por este motivo, la alternancia entre EF de habilidades abiertas y cerradas posibilitaría reunir ambos beneficios.

La modalidad del EF en relación al metabolismo ha arrojado mucha controversia en los últimos años. Sin embargo, se ha reunido consenso referido a algunos principios. El EF de modalidad aeróbica y regular tiene un impacto directo en la función cardiovascular y respiratoria, lo que a su vez influye en el flujo sanguíneo cerebral. De esta manera, fortalece la conectividad funcional de redes neuronales, influye positivamente sobre el volumen hipocampal, mejorando la función cognitiva, o al menos, atenuando el deterioro cognitivo, en poblaciones en riesgo de sufrir EA. A su vez, se ha encontrado evidencia que sugiere que utilizar el EF de modalidad aeróbica podría disminuir la proteinopatías asociadas a la EA en sus etapas tempranas. En el mismo sentido, el EF de modalidad aeróbica y prolongado, induce la producción de cuerpos cetónicos como el β -HB, que estimula la producción de BDNF a nivel cerebral. Siguiendo esta línea, el EF aeróbico podría ser relevante a la hora de conformar estrategias neuroprotectoras frente a enfermedades neurodegenerativas como la EA y otras formas de demencia.

El gran incentivo hacia las actividades aeróbicas individuales, como correr o andar en bicicleta, se debe en gran medida a su accesibilidad y simplicidad, las cuales resultan opciones de ejercicio de bajo costo y con pocos requisitos técnicos. A su vez, su práctica no está limitada por la presencia de competidores, o rivales u otra variable externa. Resulta un gran recurso para los sistemas de salud, pero no se debe soslayar la multiplicidad de rasgos que confluyen sobre el sujeto, como la necesidad de socializar e intercambiar experiencias con otros. El ensimismamiento exacerbado de estos tiempos, indica que participar de actividades lúdico-recreativas resolutivas con otros individuos que se encuentren en etapas similares resulta de fundamental importancia, especialmente durante la senescencia. Por consiguiente, es necesario llevar a cabo investigaciones centradas en este ámbito.

En relación al estado del arte en torno a las recomendaciones referidas al EF aeróbico o anaeróbico se puede mencionar que se consideran la combinación de ambas en la prescripción de EF. La OMS recomienda a las personas mayores de 65 años de edad con funciones cognitivas normales realizar 150 minutos semanales de EF de modalidad aeróbica a una intensidad moderada, o 75 minutos de EF de intensidad vigorosa con EF adicional de fuerza para disminuir el riesgo de deterioro cognitivo. Estas recomendaciones también resultan adecuadas para personas en las etapas iniciales de las enfermedades neurodegenerativas.

Los datos recuperados concluyen que tanto presentar niveles de fuerza elevados, como el realizar actividad aeróbica a ritmos medios y no extenuantes (con niveles de lactato en sangre no mayores a 6 mmol/L) constituyen una óptima estrategia integral dado el nivel de conocimiento actual. Esto se debe a que el entrenamiento de al menos 3 meses de duración, de alta intensidad resulta en un mayor estado proinflamatorio en comparación con modalidades moderadas de EF. Estos hallazgos sugieren que el EF de intensidades más elevadas, con mayores concentraciones de lactato, estimulan la liberación de la exergina Irisina en mayor medida que el EF de baja intensidad, demostrando que la liberación de Irisina al torrente sanguíneo es dependiente de la intensidad del

EF. A su vez, el EF de alta intensidad, provoca un aumento de la concentración de lactato en sangre producto de la vigorosa actividad muscular. La angiogénesis cerebral se produce gracias a que el lactato producido durante el EF intenso aumenta los niveles cerebrales de Vegf-A. Se ha demostrado que el lactato incrementa la expresión a nivel cerebral de Vegf-A; sin embargo, los mecanismos que subyacen dicha relación aún permanecen inciertos.

En este sentido, se ha demostrado que, a mayor capacidad contráctil, mayor será la expresión y secreción de las mioquinas descritas. De la misma forma, la atrofia muscular propia de la sarcopenia influiría negativamente en la homeostasis metabólica por una merma en las mioquinas disponibles y de esta manera afectaría negativamente la neurocognición. Resulta probable que, a mayor masa muscular y a una mayor activación muscular, se disponga de mayor número de mioquinas disponibles. Por lo que el EF de mayor intensidad, que implique mayores niveles de fuerza y mayor compromiso metabólico, resultará más satisfactorio en relación a la salud cognitiva. Sin embargo, el EF agudo de muy alta intensidad, en sujetos no acostumbrados, conlleva un aumento de marcadores proinflamatorios y un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno. En este sentido, diversos estudios actuales, han demostrado una relación entre el EF extremo y la interrupción de los procesos celulares, metabólicos, hormonales y con diversos efectos adversos a nivel cognitivo que no deben soslayarse. Debido a esto, si bien el EF moderado podría mejorar los mecanismos de defensa antioxidante, los niveles extremos de EF pueden agotar las reservas antioxidantes, conduciendo a efectos neurológicos adversos. De esta manera, los niveles extremos de EF debilitarían el sistema inmunológico, ya sea mediante la reducción de la defensa inmunitaria o por la modificación de los niveles de cortisol. En definitiva, se ha encontrado evidencia que sugiere que la intensidad del EF se correlaciona de manera positiva con los niveles de BDNF, Irisina, lactato y las principales mioquinas en sujetos sanos, mientras que el EF no resulte extenuante.

Debido a la variabilidad en los enfoques de investigación y diseño de los estudios existentes resulta difícil comparar e identificar con precisión suficiente como influye cada modalidad de EF, como actúan sobre las distintas áreas corticales y si logran preservar o fortalecer la función cognitiva. Estas conclusiones preliminares subrayan la complejidad del campo y resaltan la importancia de continuar investigando para mejorar la comprensión y el abordaje de la EA desde una perspectiva neurofisiológica. Por lo tanto, en función de las limitaciones encontradas en esta revisión se resalta la necesidad de investigar con mayor profundidad los mecanismos neurofisiológicos que subyacen los efectos protectores de diferentes modalidades de EF en la progresión de la EA. En este sentido, se sugiere que futuras investigaciones aborden un estudio longitudinal y experimental del impacto de distintas modalidades del EF sobre diversos biomarcadores neurofisiológicos (por ej.: volumen hipocámpal, BDNF, β -amiloide, Irisina, Tau), junto con una evaluación de funciones cognitivas (MMSE). Así mismo, también se destaca la necesidad de registrar variables moderadoras, como factores socioeconómicos y ambientales, en la relación en EF y EA.

Se propone un estudio de una población de adultos mayores, ≥ 65 años, sedentarios (definidos como aquellos que no han participado en ningún tipo de EF de manera regular durante los últimos 10 años), con EA y sujetos sanos con o sin factores de riesgo para EA. Estos sujetos, podrían ser

reclutados de centros de bienestar y cuidado para adultos mayores. La investigación deberá presentar un estudio aleatorizado controlado y longitudinal.

Los criterios de inclusión deben abarcar personas mayores de 65 años al momento de comenzar el estudio, con capacidad de deambular de forma autónoma, con función visual y auditiva suficiente para seguir instrucciones y participar en evaluaciones físicas y cognitivas, que cuenten con autorización médica para la realización de EF moderado a vigoroso para la edad, que brinden consentimiento informado firmado.

Para el tamaño de la muestra se deberán tener en cuenta estudios previos y cálculos estadísticos para determinar el número mínimo en cada grupo de participantes por grupo, considerando la posibilidad de pérdida de seguimiento.

Los criterios de exclusión deberán incluir el diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa distinta de EA (por ejemplo Parkinson, demencia frontotemporal, etc), trastornos psiquiátricos graves (como depresión no tratada), comorbilidades severas que contraindiquen el EF (EPOC, Insuficiencia cardíaca, etc), la participación en programas sistemáticos de EF diferentes al asignado en el tiempo del estudio, pérdida auditiva o visual no corregida que interfiera con las evaluaciones o sesiones de EF, incapacidad para comprender o seguir consignas básicas evaluada mediante test cognitivo breve como el MMSE (<17 puntos) o equivalente.

Se deberán registrar y clasificar los distintos estratos socioeconómicos de los participantes, ya que algunos estudios sugieren que esto podrían actuar como variables moderadoras e influir de manera determinante en el desarrollo de la EA.

Con respecto al las diferentes modalidades de EF a estudiar, se proponen 4 grupos experimentales: grupo HIIT (intervalos de 1 minuto al 85% del Vo_2max , seguidos de un tiempo de recuperación de 2 a 4 minutos al 40% del Vo_2max , repitiendo el ciclo entre 6 a 8 veces; grupo MICT (EF continuo entre el 40%-65% del Vo_2max durante un tiempo equivalente a la sesión HIIT); grupo de habilidades abiertas (como tenis de mesa, paddle, tenis, danza, etc) y grupo control sin EF (que participe solo de actividades como stretching o yoga).

La duración del estudio deberá rondar los 5 años, con evaluaciones al inicio del estudio y cada 6-12 meses para mensurar los cambios. Las sesiones de EF a las que deben concurrir los participantes serán de entre 3 a 5 veces por semana.

Todos los participantes deberán adaptarse a los equipos (cintas, bicicletas, etc) durante al menos una semana previa a la primer evaluación y comienzo de la intervención.

Deberá evaluarse:

5. Medición de composición corporal (al inicio y cada 6-12 meses), altura, peso corporal, IMC y evaluación antropométrica.
6. Medición de aptitud física, pruebas a realizar:
 - Fuerza muscular, evaluada mediante Grip test (prueba de agarre) y Mediante el Chair Stand Test (30 segundos).
 - La flexibilidad se evaluará mediante el Sit and Reach Test.
 - El equilibrio funcional y la destreza se evaluará mediante el Test Timed Up and Go.
 - Capacidad cardiorrespiratoria se deberá evaluar mediante 6 Minute Walk Test (prueba de 6 minutos de caminata por sus siglas en ingles).

7. Evaluación cognitiva, mediante el MMSE.
8. Análisis sanguíneo y biomarcadores. Biomarcadores relacionados con la función cognitiva y neuroprotección, tales como el BDNF, Irisina, Tau, y β -amiloide.
9. La intensidad del EF se evaluará mediante analizador de gases respiratorios (Vo_2max) durante los EF MICT y HIIT. El grupo MICT fijará su intensidad en el 40% del Vo_2max y el HIIT en el 85% de intensidad. Se medirá el lactato en sangre usando analizador de lactato inmediatamente después de una sesión de EF. Se valorará también mediante escala subjetiva de percepción del esfuerzo (RPE).
10. Neurofisiológicas mediante volumen hipocampal mediante RMI.
11. Variables moderadoras: se deberá incluir registro de los factores socioeconómicos, ambientales y de estilo de vida de los participantes.

Todas las mediciones (cognitivas, físicas, neurofisiológicas y de biomarcadores) se deberán realizar al inicio, cada 6-12 meses y al finalizar el estudio (5 años). Para establecer la intensidad del EF se deberá utilizar un analizador de gases para determinar el Vo_2max y/o un medidor de lactato.

De esta manera, los resultados posibilitarán fundamentar recomendaciones precisas para programas de EF como intervención no farmacológica en la prevención y tratamiento de EA. A su vez, la inclusión de variables moderadoras (criterios culturales y socioeconómicos) permitirá adaptar las intervenciones a contextos culturales y socioeconómicos específicos, aumentando así la relevancia y aplicabilidad de los hallazgos.

6. Discusión

El contexto actual nos obliga a reflexionar sobre las causas que han contribuido a la situación preocupante de salud asociada a la enfermedad de Alzheimer y su relación con los estilos de vida, como el sedentarismo y una alimentación inadecuada. Las evidencias señalan que el modo de vida desempeña un papel determinante en este escenario. En tal sentido, algunas proyecciones estiman que prácticamente la mitad de la población adulta mundial sea obesa para 2030 (Dobbs and Swinburn, 2015). Esto, evidencia que la obesidad no debe ser entendida como un fallo individual, sino como una consecuencia directa del actual modo de vida y nos lleva a una serie de interrogantes: ¿Cómo afectará esta tendencia creciente de obesidad a la incidencia de enfermedades crónicas como el Alzheimer en las próximas décadas? ¿Qué medidas preventivas y de intervención temprana podrían implementarse para revertir esta situación y promover estilos de vida más saludables en la población? ¿Qué papel juegan la educación, la conciencia pública y las políticas gubernamentales sanitarias en la lucha contra la obesidad y sus consecuencias en la salud mental y cognitiva? Y, en especial, ¿Es posible revertir esta tendencia a tiempo y cuáles son las causas subyacentes de este escenario? Esta situación alarmante subraya la urgencia de abordar los hábitos de vida modernos debido a su asociación con enfermedades inflamatorias, metabólicas, cardiovasculares y neurodegenerativas.

Los comportamientos humanos, en gran medida, pueden encontrar sus raíces en la habituación a un mundo que ya no existe. Según Ariely (2008), las decisiones humanas están influenciadas por impulsos irracionales que pueden llevar a la creación de hábitos equivocados. A menudo, la creencia en la racionalidad de las decisiones humanas se desmonta al comprender que gran parte de los actos humanos pueden ser el resultado de comportamientos ingenuos y azarosos, que luego se repiten de manera irracional en forma de hábitos. La humanidad, en varios aspectos, se encuentra ante la necesidad de modificar algunos de sus comportamientos irracionales, y para tal fin, lo mejor es comenzar volviendo consciente aquellas vulnerabilidades, y preguntarse como comenzaron esos hábitos. Hacer conscientes dichas vulnerabilidades gregarias podría herir el narcisismo, pero es el vehículo para comprender la forma en que múltiples pulsiones, gestadas con miles de años de presión evolutiva, podrían estar influyendo en la salud física y cognitiva de la humanidad. Como así también podrían estar influyendo en el surgimiento y la progresión de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. En este sentido, resulta crucial considerar cómo los sistemas biológicos humanos, que han evolucionado durante milenios para un estilo de vida ya obsoleto, interactúan con el entorno y las influencias culturales modernas.

Como señaló el biólogo Theodosius Dobzhansky, *“en biología nada tiene sentido si no se analiza a la luz de la evolución”* (Dobzhansky *et al.*, 2013). Desde una perspectiva evolutiva, el cuerpo humano sigue estando adaptado para la supervivencia en entornos similares a la sabana africana donde vivían sus ancestros cazadores-recolectores. Resulta fundamental indagar en los modos en que se puede reconciliar esta disonancia entre dicha herencia biológica y las demandas culturales del mundo actual. A nivel biológico, genético y fisiológico, el humano actual es prácticamente idéntico a su antepasado cazador-recolector (Perlmutter, 2013). Surge así la pregunta: ¿Qué cambios en las formas de vida podrían favorecer una mayor armonía entre dichos genes ancestrales y el entorno actual?

En tal sentido se debe comprender la manera en que necesidades moldeadas hace millones de años, continúan gestando respuestas bioquímicas interpretadas como deseos subjetivos. El cuerpo humano constituye un producto de diseño, moldeado por la presión evolutiva. Si bien poco tiene que ver la vida actual con la de aquellos cazadores recolectores, desde la visión biológica el organismo y sus sistemas siguen comportándose de la misma manera. Aquellos, enfrentaban la escasez de alimentos y requerían de una gran demanda calórica para sobrevivir. Los cerebros de los cazadores-recolectores estaban adaptados a sobrevivir con moderadas ingestas de grasas y azúcares, necesarias para afrontar los gastos calóricos asociados a su estilo de vida. Los antiguos humanos enfrentaban a diario constantes demandas de fuerza para desplazarse, trepar y realizar actividades físicas significativas. Las solicitudes de fuerza que se requerían al realizar movimientos, como tracciones y empujes que aumentan el tono muscular, y liberan múltiples mioquinas; junto con la demanda aeróbica al cubrir grandes desplazamientos en busca de alimento, mantenían activo y funcional el sistema cardiovascular, resultando así cruciales para su salud orgánica. Sin embargo, la vida contemporánea presenta un escenario radicalmente diferente. La disponibilidad prácticamente irrestricta de alimentos hipercalóricos y multiprocesados, combinada con una vida sedentaria y de mínimos requerimientos de fuerza, genera respuestas de estrés oxidativo y procesos inflamatorios que afectan negativamente la salud cognitiva.

En el contexto descripto, es esencial comprender la importancia de adoptar un estilo de vida que se ajuste a las necesidades biológicas del organismo, lo que implica una alimentación equilibrada, un descanso adecuado y EF regular. Este cambio de paradigma debe evitar tanto las modas estéticas y superfluas, como las propuestas culturales orientadas a un autosometimiento consumista innecesario. En este sentido no se debe soslayar que muchas de las pautas culturales de consumo son estrategias de la industria para sacar provecho de las preocupaciones y necesidades de los consumidores. En lugar de eso, simplemente se debe permitir que el organismo se desarrolle de acuerdo a su diseño evolutivo. Como mencionó E. O. Wilson, *“el problema de la humanidad, es que tenemos emociones paleolíticas, instituciones medievales y tecnología de dioses”*; agregando que el estilo de vida actual se encuentra completamente desfasado respecto a los requerimientos biológicos. Se debe prestar especial atención a la relación entre epigenética (la forma en la que el ambiente interviene en la expresión de algunos genes), el EF y la demencia; para lograr comprender cómo los cambios en el entorno y los estilos de vida influyen en los cuerpos adaptados a un contexto de supervivencia que ya no existe.

Los grandes avances actuales en Ciencia y tecnología, posibilitarían si no extender los años de vida, al menos evitar muertes prematuras. Muchas de las patologías y trastornos de salud, se deben a modos de vida que no satisfacen nuestras adaptaciones biológicas. Comprender esto implicaría un cambio de paradigma, difícil pero indispensable para los tiempos venideros. Ahora bien, ¿por qué, a pesar de tales avances, las problemáticas en salud lejos de reducirse se incrementan a gran escala? La salud, constituye un derecho fundamental que sustenta el ejercicio pleno de los demás derechos humanos. En tal sentido, la divulgación de ciertos programas orientados a la prevención y optimización de la salud, constituyen, en definitiva, una necesidad para que todo ser humano pueda gozar del más alto nivel de salud a lo largo de su vida. La investigación en este campo resulta crucial para comprender los fenómenos que subyacen a los procesos de salud y enfermedad. La divulgación de dichos conocimientos es fundamental para empoderar a la población y posibilitarle

ejercer su derecho innegable a una vida plena y saludable. Sin embargo, en un contexto como el descrito, cabe la pregunta ¿constituye la Salud un derecho humano o un negocio? Es sabido que estudios financiados que llegan a conclusiones más cercanas a los intereses mercantiles y por tal resultan atractivos a las grandes farmacéuticas, encuentran más probable su publicación (Perlmutter, 2013). Es sabido también, que la industria farmacéutica gasta el doble en marketing que en investigación (AHIP, 2021, 27 de Octubre), y que el precio de los medicamentos no se justifica por los costos de la investigación; el mismo se fija a partir de las estimaciones que hacen las empresas farmacéuticas de cuanto pueden forzar que paguen los pacientes (Cotanda *et al.*, 2017). Y en este sentido, es importante destacar que, por ejemplo, a pesar de la existencia de una industria multimillonaria y prolífica como la de antidepresivos, los casos de depresión siguen en aumento. Se estima que alrededor del mundo 300 millones de personas sufren de depresión (OMS, 2023). Esto nos lleva a los siguientes interrogantes: ¿Cuál es la causa de este incremento? ¿Debemos circunscribir los esfuerzos en salud poblacional en las farmacéuticas o podría estar la solución al alcance de la mano, mediante la modificación de algunos comportamientos y la promoción de estilos de vida saludables acordes a nuestros requerimientos biológicos? El EF se reconoce cada vez más como un factor modificable para la depresión (Choi *et al.*, 2020). Entonces, ¿por qué aún la población general desconoce los efectos del EF aeróbico de moderado a intenso sobre, la depresión? Siendo que, por ejemplo, el 70% de los estadounidenses toma medicamentos antidepresivos y que en el mundo en los últimos 5 años el consumo de los mismos ha aumentado un 40%. El paralelismo con lo ocurrido en la neurodegeneración parece sorprendente y sugiere que una poderosa herramienta podría estar al alcance de la mano. Las formas en las que el cerebro humano se ha adaptado durante milenios difícilmente pueda ser modificado con celeridad. Resulta difícil alterar la naturaleza bioquímica de los sistemas orgánicos, ya que se requieren no menos de 50.000 años para que se produzcan cambios sustanciales en el genoma (Perlmutter, 2013). En cambio, debido a los acelerados cambios culturales, resulta fundamental adaptar el modo de vida a los requerimientos biológicos, proporcionando las pautas culturales necesarias para facilitar esta adaptación. Y en tal sentido, resulta fundamental indagar qué resulta importante para la neurocognición. Múltiples estudios han demostrado que el cerebro parece haberse diseñado a partir de la evolución para mover el cuerpo. Esto se evidencia en el hecho de que el movimiento es un comportamiento crucial para el cerebro y en ese sentido parece estar anatómica y funcionalmente diseñado. El cerebelo, una estructura fundamental en la coordinación motriz contiene el 80% de las neuronas del cerebro y las regiones motrices corticales del cerebro tienen una notable relevancia anatómica. La ejecución biomecánica de los movimientos, tanto deportivos como cotidianos, requieren de una adecuada coordinación y armonía de diferentes estructuras a nivel del sistema nervioso, como las regiones motrices corticales, el cuerpo estriado y el cerebelo, entre otras. Esta gran relevancia en la estructura y función neuronal en relación con el movimiento conduce a la pregunta: ¿Qué ocurre en estas estructuras ante un modo de vida sedentario? ¿Qué impacto tiene este estilo de vida en el cerebro humano? ¿Podrían las ideas culturales contemporáneas ir en contra de los requerimientos biológicos neurocognitivos? ¿Podrían estar influyendo epigenéticamente en la prevalencia de ciertas enfermedades? Las ideas de prosperidad y economía de esfuerzos (todo lo cual implica la tecnología: ahorro de esfuerzo y tiempo) podrían estar contradiciendo aquello que la neurocognición requiere realmente para su prosperidad. Dichos desajustes podrían estar

contribuyendo así a ciertos desequilibrios que confluyen en la multiplicación de patologías neurodegenerativas actuales.

El comportamiento resulta crucial para la salud neurocognitiva y puede modular la neuroquímica cerebral. De esta manera, adoptar comportamientos inteligentes, podría preservar la salud neurocognitiva. En tal sentido, se deben recordar dichas raíces evolutivas para lograr adaptaciones eficaces y duraderas en este mundo de tecnología avanzada. Atenuantes a muchos de los problemas que enfrentamos y enfrentaremos en cuanto a la salud de la población en las próximas décadas podrían estar al alcance de la mano. No solo cabe la pregunta si pueden ser pensados los programas sanitarios de manera diferente sobre la salud, sino que debemos preguntarnos ¿Cómo debemos vivir para hacer frente a las amenazas que se ciernen sobre la salud de nuestros adultos mayores? ¿Y qué modos de vida debemos crear para tal fin? ¿Podemos hacer algo por mejorar realmente la condición humana? Se ha demostrado que nuestro comportamiento puede remodelar no solo nuestra neuroquímica sino incluso nuestra neuroanatomía. En este sentido, el EF ha demostrado, según lo indican las investigaciones recientes, constituir un método asequible a la gran población y efectivo para la optimización de la función cognitiva en todas las edades, y especialmente en los adultos mayores, que constituye la población más vulnerable a las patologías neurodegenerativas. Sin embargo, aún el panorama resulta algo incierto, y permanecen varias interrogantes:

- 1) ¿Cuál es el umbral de gasto energético necesario para aumentar el volumen de las estructuras cerebrales?
- 2) ¿Cuál es la intensidad mínima de cada modalidad de EF para obtener beneficios cognitivos? o ¿cuáles son las intensidades recomendadas en cada etapa de la vida (juventud, madurez, tercera edad) para generar los beneficios neurocognitivos?
- 3) ¿Cómo influye el EF sobre los otros factores de estilo de vida como la dieta, el sueño, el estrés?
- 4) ¿Cómo influyen las distintas modalidades de EF en la progresión y gravedad de la EA en personas que ya presentan la enfermedad?
- 5) ¿De qué manera el aumento de EF y sus distintas modalidades logran modificar la estructura cerebral con el paso del tiempo?
- 6) ¿Cómo influyen las diferentes modalidades de EF sobre los volúmenes de diferentes regiones cerebrales en adultos mayores?
- 7) ¿Cuáles son las estrategias más efectivas para incentivar a la población a realizar EF de manera cotidiana y como se puede llegar al diseño de programas de entrenamiento específicos para los requerimientos biológicos de cada organismo?
- 8) ¿Es factible contar con biomarcadores accesibles y de rápida utilización para poder tanto desarrollar programas de entrenamiento personalizados basados en dichos datos, como para poder evaluar los efectos del entrenamiento *in situ*?
- 9) ¿Cómo influye las distintas modalidades de EF en las proteinopatías característica de la EA?

En conclusión, el estudio de la relación entre el EF y la EA nos enfrenta a una serie de interrogantes cruciales que requieren una atención inmediata. La urgencia de abordar estos desafíos radica en la necesidad de comprender como los cambios en el entorno y los estilos de vida modernos pueden influir en la expresión de ciertos genes y, por ende, en la aparición y progresión de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. Además, es crucial explorar cómo el EF puede modular la

respuesta inflamatoria y la función inmunológica, así como modificar la estructura cerebral con el tiempo. Para responder a estas preguntas, es necesario llevar a cabo una investigación exhaustiva que abarque desde la identificación de biomarcadores útiles hasta el diseño de programas de EF personalizados basados en datos específicos de cada individuo. A su vez, resulta fundamental reconocer que la responsabilidad no recae en el individuo obeso, adicto, sedentario o con déficit de atención. Estas características son el resultado directo de un estilo de vida promovido por un sistema que, tras generar dichas condiciones, las señala como fallos colaterales individuales. De la misma manera que el calentamiento global es una consecuencia directa del actual modelo de intercambio global y representa una amenaza vital que exige un cambio urgente y sustancial en el estilo de vida, estas condiciones deben ser entendidas como consecuencias sistémicas, no individuales. En este sentido, cabe preguntarse si el actual orden económico, que considera el crecimiento económico como el principal organizador de la sociedad, podría subsistir si las personas descansaran lo suficiente, se alimentaran de acuerdo a las necesidades biológicas de su organismo y tuvieran tiempo y energía para llevar una vida físicamente activa. La respuesta parece evidente. Por lo tanto, estos rasgos, hoy visualizados como fallos colaterales individuales, deben ser abordados como una consecuencia directa del modo de vida actual, afectando horizontalmente a toda la sociedad y que, por tal, requieren una intervención integral por parte de los sistemas de salud, los laboratorios y las comunidades. De lo contrario, los esfuerzos centrados únicamente en el individuo serán estériles.

Bibliografía

Abkenar, I.K., Rahmani-Nia, F. y Lombardi, G. (2019) 'The effects of acute and chronic aerobic activity on the signaling pathway of the inflammasome NLRP3 complex in young men', *Medicina (Lithuania)*, 55(4), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.3390/medicina55040105>.

Ackley, S.F. *et al.* (2021) 'Effect of reductions in amyloid levels on cognitive change in randomized trials: Instrumental variable meta-analysis', *The BMJ*, 372. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.n156>.

AHIP. (2021, Octubre 27). *New study in the midst of COVID-19 crisis: 7 out of 10 big pharma companies spent more on sales and marketing than R&D*. AHIP. Available at: <https://www.ahip.org/news/articles/new-study-in-the-midst-of-covid-19-crisis-7-out-of-10-big-pharma-companies-spent-more-on-sales-and-marketing-than-r-d>

Ainslie, P.N. *et al.* (2008) 'Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing', *Journal of Physiology*, 586(16), pp. 4005–4010. Available at: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.158279>.

Akerstrom, T. *et al.* (2005) 'Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle', *Journal of Physiology*, 563(2), pp. 507–516. Available at: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.077610>.

Albert, M.S. *et al.* (2011) 'The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), pp. 270–279. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.

Allegri, R.F. *et al.* (2011) 'Alzheimer's disease. Clinical practice guideline', *Neurologia Argentina*, 3(2), pp. 120–137. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1853-0028\(11\)70026-X](https://doi.org/10.1016/S1853-0028(11)70026-X).

Allen, G. *et al.* (2007) 'Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease', *Archives of Neurology*, 64(10), pp. 1482–1487. Available at: <https://doi.org/10.1001/archneur.64.10.1482>.

Alonso, M. *et al.* (2002) 'BDNF-triggered events in the rat hippocampus are required for both short- and long-term memory formation', *Hippocampus*, 12(4), pp. 551–560. Available at: <https://doi.org/10.1002/hipo.10035>.

Álvarez-Linera Prado, J. y Jiménez-Huete, A. (2019) 'Neuroimaging in dementia. Clinical-radiological correlation', *Radiologia*, 61(1), pp. 66–81. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2018.08.004>.

Ambarish, V., Chandrashekara, S. y Suresh, K.P. (2012) 'Moderate regular exercises reduce inflammatory response for physical stress', *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(1), pp. 7–14.

- Antunes, B.M. *et al.* (2020) 'Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men', *European Journal of Sport Science*, 20(1), pp. 43–50. Available at: <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1611929>.
- Ariely, D (2008). *Predictably irrational: The hidden forces that shape our decisions*. HarperCollins
- Armstrong, N.M. *et al.* (2020) 'Associations between cognitive and brain volume changes in cognitively normal older adults', *NeuroImage*, 223(January). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117289>.
- Arwert, L.I., Deijen, J.B. y Drent, M.L. (2005) 'The relation between insulin-like growth factor I levels and cognition in healthy elderly: A meta-analysis', *Growth Hormone and IGF Research*, 15(6), pp. 416–422. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2005.09.001>.
- Atkinson, A.J. *et al.* (2001) 'Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework', *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3), pp. 89–95. Available at: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
- Avila, J. *et al.* (2004) 'Role of Tau Protein in Both Physiological and Pathological Conditions', *Physiological Reviews*, 84(2), pp. 361–384. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2003>.
- Bathina, S. y Das, U.N. (2015) 'Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications', *Archives of Medical Science*, 11(6), pp. 1164–1178. Available at: <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>.
- Berchtold, N.C. *et al.* (2005) 'Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus', *Neuroscience*, 133(3), pp. 853–861. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.03.026>.
- Boström, P. *et al.* (2012) 'A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis', *Nature*, 481(7382), pp. 463–468. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature10777>.
- Boyle, P.A. *et al.* (2009) 'Association of muscle strength with the risk of Alzheimer disease and the rate of cognitive decline in community-dwelling older persons', *Archives of Neurology*, 66(11), pp. 1339–1344. Available at: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.240>.
- Boyne, P. *et al.* (2019) 'Exercise intensity affects acute neurotrophic and neurophysiological responses poststroke', *Journal of Applied Physiology*, 126(2), pp. 431–443. Available at: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00594.2018>.
- Ten Brinke, L.F. *et al.* (2015) 'Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: A 6-month randomised controlled trial', *British Journal of Sports Medicine*, 49(4), pp. 248–254. Available at: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-093184>.

- Brisendine, M.H. y Drake, J.C. (2023) 'Early-stage Alzheimer's disease: are skeletal muscle and exercise the key?', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 134(3), pp. 515–520. Available at: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00659.2022>.
- Broadhouse, K.M. *et al.* (2020) 'Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI', *NeuroImage: Clinical*, 25(January), p. 102182. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102182>.
- Brooks, G.A. (2018) 'Review The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory', *Cell Metabolism*, 27(4), pp. 757–785. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>.
- Brooks, G.A. *et al.* (2023) 'Inter-Organ Communication in Homeostasis and Disease Lactate as a myokine and exerkine : drivers and signals of physiology and metabolism', (August 2022), pp. 529–548. Available at: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00497.2022>.
- Brown, B.M. *et al.* (2013) 'Physical activity and amyloid- β plasma and brain levels: Results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing', *Molecular Psychiatry*, 18(8), pp. 875–881. Available at: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.107>.
- Brown, B.M., Peiffer, J. y Rainey-Smith, S.R. (2019) 'Exploring the relationship between physical activity, beta-amyloid and tau: A narrative review', *Ageing Research Reviews*, 50(December 2018), pp. 9–18. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.003>.
- Bugg, J.M. y Head, D. (2011) 'Exercise moderates age-related atrophy of the medial temporal lobe', *Neurobiology of Aging*, 32(3), pp. 506–514. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.03.008>.
- Burns, J.M. *et al.* (2008) 'Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer disease', *Neurology*, 71(3), pp. 210–216. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317094.86209.cb>.
- Burns, J.M. *et al.* (2010) 'Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy', *Archives of Neurology*, 67(4), pp. 428–433. Available at: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.38>.
- Castaño, L.A.A. *et al.* (2022) 'Resistance Training Combined With Cognitive Training Increases Brain Derived Neurotrophic Factor and Improves Cognitive Function in Healthy Older Adults', *Frontiers in Psychology*, 13(October). Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.870561>.
- Castren, E. *et al.* (1992) 'Light regulates expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(20), pp. 9444–9448. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.20.9444>.
- Castrillo, J.I. y Oliver, S.G. (2015) *Systems biology of Alzheimer's disease, Systems Biology of Alzheimer's Disease*. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2627-5>.
- Chang, K.V. *et al.* (2016) 'Association Between Sarcopenia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Journal of the American Medical Directors Association*, 17(12), pp. 1164.e7–1164.e15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.09.013>.

- Chatterjee, S. *et al.* (2016) 'Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia', *Diabetes Care*, 39(2), pp. 300–307. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc15-1588>.
- Chen, Z. y Zhong, C. (2014) 'Oxidative stress in Alzheimer's disease', *Neuroscience Bulletin*, 30(2), pp. 271–281. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>.
- Cheng, Y. y Bai, F. (2018) 'The association of tau with mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease', *Frontiers in Neuroscience*, 12(MAR), pp. 2014–2019. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00163>.
- Chirles, T.J. *et al.* (2017) 'Exercise Training and Functional Connectivity Changes in Mild Cognitive Impairment and Healthy Elders', *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(3), pp. 845–856. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-161151>.
- Cho, J. *et al.* (2015) 'Treadmill Running Reverses Cognitive Declines due to Alzheimer Disease', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 47(9), pp. 1814–1824. Available at: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000612>.
- Choi, K.W. *et al.* (2020) 'Physical activity offsets genetic risk for incident depression assessed via electronic health records in a biobank cohort study', *Depression and Anxiety*, 37(2), pp. 106–114. Available at: <https://doi.org/10.1002/da.22967>.
- Chow, L.S. *et al.* (2022) 'Exerkines in health, resilience and disease', *Nature Reviews Endocrinology*, 18(5), pp. 273–289. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00641-2>.
- Chueh, T.Y. *et al.* (2017) 'Sports training enhances visuo-spatial cognition regardless of open-closed typology', *PeerJ*, 2017(5), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.7717/peerj.3336>.
- Clarke, J.R. *et al.* (2018) 'Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Basic Neurobiology to Clinical Approaches', *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), pp. S405–S426. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-179911>.
- Clayton, K.A., Van Enoo, A.A. y Ikezu, T. (2017) 'Alzheimer's disease: The role of microglia in brain homeostasis and proteopathy', *Frontiers in Neuroscience*, 11(DEC), pp. 1–23. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00680>.
- Clifford; Jack R *et al.* (2018) 'NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), pp. 535–562. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- Clifford, J.R. *et al.* (2013) 'Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers', *The Lancet Neurology*, 12(2), pp. 207–216. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0).
- Clifford, J.R. *et al.* (2019) 'The bivariate distribution of amyloid- β and tau: Relationship with established neurocognitive clinical syndromes', *Brain*, 142(10), pp. 3230–3242. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awz268>.

- Coelho, F.G.D.M. *et al.* (2014) 'Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease', *Journal of Alzheimer's Disease*, 39(2), pp. 401–408. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-131073>.
- Colcombe, S. y Kramer, A.F. (2003) 'Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study', *Psychological Science*, 14(2), pp. 125–130. Available at: <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>.
- Colcombe, S.J. *et al.* (2003) 'Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans', *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(2), pp. 176–180. Available at: <https://doi.org/10.1093/gerona/58.2.m176>.
- Cotanda, F.L. *et al.* (2017) 'Medicamentos : ¿derecho humano o negocio?', *Díaz de Santos*.
- Cotman, C.W., Berchtold, N.C. y Christie, L.A. (2007) 'Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation', *Trends in Neurosciences*, 30(9), pp. 464–472. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>.
- Cox, S.R. *et al.* (2019) 'Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank', *European Heart Journal*, 40(28), pp. 2290–2299. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz100>.
- Dai, C.T. *et al.* (2013) 'Exercise mode and executive function in older adults: An ERP study of task-switching', *Brain and Cognition*, 83(2), pp. 153–162. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.07.007>.
- David, D.C. *et al.* (2010) 'Widespread protein aggregation as an inherent part of aging in *C. elegans*', *PLoS Biology*, 8(8), pp. 47–48. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000450>.
- DeCarli, C. *et al.* (2019) 'Vascular Burden Score Impacts Cognition Independent of Amyloid PET and MRI Measures of Alzheimer's Disease and Vascular Brain Injury', *Journal of Alzheimer's Disease*, 68(1), pp. 187–196. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-180965>.
- Delezie, J. y Handschin, C. (2018) 'Endocrine crosstalk between Skeletal muscle and the brain', *Frontiers in Neurology*, 9(AUG). Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00698>.
- Dickerson, B.C. *et al.* (2009) 'Differential effects of aging and Alzheimer's disease on medial temporal lobe cortical thickness and surface area', *Neurobiology of Aging*, 30(3), pp. 432–440. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.022>.
- Dinoff, A. *et al.* (2018) 'The effect of exercise on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder: A meta-analysis', *Journal of Psychiatric Research*, 105(March), pp. 123–131. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.021>.
- Dobbs, R., y Swinburn, B. (2015, April 2). *The global obesity threat*. Project Syndicate. Available at: <https://www.project-syndicate.org/commentary/global-obesity-threat-by-richard-dobbs-and-boyd-swinburn-2015-04>

- Dobzhansky, T. (2013) 'Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution', 75(2), pp. 87–91.
- Donohue, M.C. *et al.* (2014) 'The preclinical Alzheimer cognitive composite: Measuring amyloid-related decline', *JAMA Neurology*, 71(8), pp. 961–970. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.803>.
- Donohue, M.C. *et al.* (2017) 'Association between elevated brain amyloid and subsequent cognitive decline among cognitively normal persons', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 317(22), pp. 2305–2316. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.6669>.
- Doraiswamy, P.M. *et al.* (2012) 'Amyloid- β assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: A multicenter study', *Neurology*, 79(16), pp. 1636–1644. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182661f74>.
- Dougherty, R.J. *et al.* (2017) 'Exercise training and cerebral blood flow in preclinical alzheimer's disease: results from the aerobic exercise and cognitive health (reach) study', *Alzheimer's & Dementia*, 13(7S_Part_2), pp. P89–P90. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2388>.
- Duzel, E., Van Praag, H. y Sendtner, M. (2016) 'Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function?', *Brain*, 139(3), pp. 662–673. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awv407>.
- Erickson, K.I. *et al.* (2007) 'Interactive effects of fitness and hormone treatment on brain health in postmenopausal women', *Neurobiology of Aging*, 28(2), pp. 179–185. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.11.016>.
- Erickson, Kirk I. *et al.* (2010) 'Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume', *Journal of Neuroscience*, 30(15), pp. 5368–5375. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010>.
- Erickson, K. I. *et al.* (2010) 'Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study', *Neurology*, 75(16), pp. 1415–1422. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359>.
- Erickson, K.I. *et al.* (2011) 'Exercise training increases size of hippocampus and improves memory', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), pp. 3017–3022. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>.
- Erickson, M.A. y Banks, W.A. (2011) 'Cytokine and chemokine responses in serum and brain after single and repeated injections of lipopolysaccharide: Multiplex quantification with path analysis', *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(8), pp. 1637–1648. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.06.006>.
- Erickson, K.I. *et al.* (2019) 'Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines', *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1242–1251. Available at: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001936>.

- Erickson, K.I. y Kramer, A.F. (2009) 'Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults', *British Journal of Sports Medicine*, 43(1), pp. 22–24. Available at: <https://doi.org/10.1136/bjsm.2008.052498>.
- Erickson, K.I., Weinstein, A.M. y Lopez, O.L. (2012) 'Physical Activity, Brain Plasticity, and Alzheimer's Disease', *Archives of Medical Research*, 43(8), pp. 615–621. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.09.008>.
- Fan, W. *et al.* (2020) 'MicroRNA-146a Is a Wide-Reaching Neuroinflammatory Regulator and Potential Treatment Target in Neurological Diseases', *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13(June), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00090>.
- Farrell, M.E. *et al.* (2017) 'Association of longitudinal cognitive decline with amyloid burden in middle-aged and older adults: Evidence for a dose-response relationship', *JAMA Neurology*, 74(7), pp. 830–838. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.0892>.
- Ferreira, L.K. *et al.* (2011) 'Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: A meta-analysis of VBM studies', *Neurobiology of Aging*, 32(10), pp. 1733–1741. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.008>.
- Ferris, L.T., Williams, J.S. y Shen, C.L. (2007) 'The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(4), pp. 728–734. Available at: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31802f04c7>.
- Filella, X., Molina, R. y Ballesta, A. (2002) 'Funciones de las citocinas', *Med integral*, 39(2), pp. 63–71.
- Firth, J. *et al.* (2018) 'Effect of aerobic exercise on hippocampal volume in humans: A systematic review and meta-analysis', *NeuroImage*, 166, pp. 230–238. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.007>.
- Fischer, C.P. *et al.* (2004) 'Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle', *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 287(6 50-6), pp. 1189–1195. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00206.2004>.
- Fischer, C.P. (2006) 'Interleukin-6 in acute exercise and training : what is the biological relevance', *Exercise Immunology Review*, 1991(May), pp. 6–33. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17201070/>.
- Fiuza-Luces, C. *et al.* (2018) 'Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors', *Nature Reviews Cardiology*, 15(12), pp. 731–743. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0065-1>.
- Flöel, A. *et al.* (2010) 'Physical activity and memory functions: Are neurotrophins and cerebral gray matter volume the missing link?', *NeuroImage*, 49(3), pp. 2756–2763. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.043>.

- Francisco, L. (2006) 'Enfermedad de Alzheimer familiar', *Gastroenterología y Hepatología Continuada*, 5(4), pp. 191–193. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1578-1550\(06\)74309-1](https://doi.org/10.1016/S1578-1550(06)74309-1).
- Frederiksen, K.S. *et al.* (2019) 'Moderate- to high-intensity exercise does not modify cortical β -amyloid in Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 5, pp. 208–215. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.04.006>.
- de Freitas, G.B., Lourenco, M. V. y De Felice, F.G. (2020) 'Protective actions of exercise-related FND5/Irisin in memory and Alzheimer's disease', *Journal of Neurochemistry*, 155(6), pp. 602–611. Available at: <https://doi.org/10.1111/jnc.15039>.
- García-Mesa, Y. *et al.* (2015) 'Oxidative Stress Is a Central Target for Physical Exercise Neuroprotection Against Pathological Brain Aging', *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(1), pp. 40–49. Available at: <https://doi.org/10.1093/gerona/glv005>.
- García-Mesa, Y. *et al.* (2011) 'Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice', *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(3), pp. 421–454. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101635>.
- García Verdugo, M. (2007) 'Resistencia y entrenamiento'. Paidotribo.
- Gatz, M. *et al.* (2023) 'Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in indigenous Bolivian forager-horticulturalists', *Alzheimer's and Dementia*, 19(1), pp. 44–55. Available at: <https://doi.org/10.1002/alz.12626>.
- Gili, T. *et al.* (2011) 'Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(1), pp. 58–66. Available at: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.199935>.
- Gleeson, M. *et al.* (2011) 'The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease', *Nature Reviews Immunology*, 11(9), pp. 607–610. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri3041>.
- Gomes de Assis, G. y Hoffman, J.R. (2022) 'The BDNF Val66Met Polymorphism is a Relevant, But not Determinant, Risk Factor in the Etiology of Neuropsychiatric Disorders – Current Advances in Human Studies: A Systematic Review', *Brain Plasticity*, 8(2), pp. 133–142. Available at: <https://doi.org/10.3233/bpl-210132>.
- Goodro, M. *et al.* (2012) 'Age effect on subcortical structures in healthy adults', *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 203(1), pp. 38–45. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.09.014>.
- Graner, J. *et al.* (2013) 'Functional MRI in the investigation of blast-related traumatic brain injury', *Frontiers in Neurology*, 4 MAR(March), pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00016>.

- Grothe, M.J. *et al.* (2017) 'In vivo staging of regional amyloid deposition', *Neurology*, 89(20), pp. 2031–2038. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004643>.
- Gu, Q. *et al.* (2019) 'Effects of open versus closed skill exercise on cognitive function: A systematic review', *Frontiers in Psychology*, 10(JULY). Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01707>.
- Guadagni, V. *et al.* (2020) 'Aerobic exercise improves cognition and cerebrovascular regulation in older adults', *Neurology*, 94(21), pp. E2245–E2257. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009478>.
- Guo, S., Wang, H. y Yin, Y. (2022) 'Microglia Polarization From M1 to M2 in Neurodegenerative Diseases', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14(February), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.815347>.
- Hajek, T., Kopecek, M. y Höschl, C. (2012) 'Reduced hippocampal volumes in healthy carriers of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: Meta-analysis', *World Journal of Biological Psychiatry*, 13(3), pp. 178–187. Available at: <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.580005>.
- Hamer, M. y Batty, G.D. (2019) 'Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study', *Neurology*, 92(6), pp. e594–e600. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006879>.
- Han, X. *et al.* (2023) 'Muscle–Brain crosstalk in cognitive impairment', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1221653>.
- Hanyu, H. (2019) 'Diabetes-related dementia', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1128(Dm), pp. 147–160. Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-13-3540-2_8.
- Harper, L. *et al.* (2016) 'MRI visual rating scales in the diagnosis of dementia: Evaluation in 184 post-mortem confirmed cases', *Brain*, 139(4), pp. 1211–1225. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/aww005>.
- Hayek, L. El *et al.* (2019) 'Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF)', *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, pp. 1661–18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30692222>.
- He, X.F. *et al.* (2017) 'Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice', *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10(May), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00144>.
- Head, D. *et al.* (2012) 'Exercise engagement as a moderator of the effects of APOE genotype on amyloid deposition', *Archives of Neurology*, 69(5), pp. 636–643. Available at: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.845>.

- Helgerud, J. *et al.* (2007) 'Aerobic high-intensity intervals improve $\dot{V}O_{2\max}$ more than moderate training', *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(4), pp. 665–671. Available at: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3180304570>.
- Heneka, M.T. *et al.* (2013) 'NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice', *Nature*, 493(7434), pp. 674–678. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature11729>.
- Heneka, M.T. *et al.* (2015) 'Neuroinflammation in Alzheimer's disease', *The Lancet Neurology*, 14(4), pp. 388–405. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5).
- Heppner, F.L., Ransohoff, R.M. y Becher, B. (2015) 'Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease', *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), pp. 358–372. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrn3880>.
- Herold, F. *et al.* (2019) 'Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements - A systematic review', *European Review of Aging and Physical Activity*, 16(1), pp. 1–33. Available at: <https://doi.org/10.1186/s11556-019-0217-2>.
- Hill, T. y Polk, J.D. (2019) 'BDNF, endurance activity, and mechanisms underlying the evolution of hominin brains', *American Journal of Physical Anthropology*. Wiley-Liss Inc., pp. 47–62. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajpa.23762>.
- Hoffman, J.M. *et al.* (2000) 'FDG PET Imaging in Patients with Pathologically Verified Dementia', *J Nucl Med*, 41(11), pp. 1920–1928.
- Honea, R.A. *et al.* (2009) 'Cardiorespiratory fitness and preserved medial temporal lobe volume in alzheimer disease', *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 23(3), pp. 188–197. Available at: <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31819cb8a2>.
- Hopperton, K.E. *et al.* (2018) 'Markers of microglia in post-mortem brain samples from patients with Alzheimer's disease: A systematic review', *Molecular Psychiatry*, 23(2), pp. 177–198. Available at: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.246>.
- Hsu, W.-B. *et al.* (2022) 'Effect of resistance training on satellite cells in old mice – a transcriptome study', *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Preprint].
- Hu, Y. *et al.* (2022) 'Sarcopenia and mild cognitive impairment among elderly adults: The first longitudinal evidence from CHARLS', *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(6), pp. 2944–2952. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcsm.13081>.
- Hung, C.L. *et al.* (2018) 'Effect of acute exercise mode on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and task switching performance', *Journal of Clinical Medicine*, 7(10). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm7100301>.

- Hyman, B.T. *et al.* (2012) 'National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia*, 8(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>.
- Ieraci, A. *et al.* (2016) 'Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Human Polymorphism Impairs the Beneficial Exercise-Induced Neurobiological Changes in Mice', *Neuropsychopharmacology*, 41(13), pp. 3070–3079. Available at: <https://doi.org/10.1038/npp.2016.120>.
- Jagust, W.J., Teunissen, C.E. y DeCarli, C. (2023) 'The complex pathway between amyloid β and cognition: implications for therapy', *The Lancet Neurology*, 22(9), pp. 847–857. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00128-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00128-X).
- Jandova, T. *et al.* (2021) 'Long-term effect of exercise on Irisin blood levels—systematic review and meta-analysis', *Healthcare (Switzerland)*, 9(11), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3390/healthcare9111438>.
- Janeiro, M.H. *et al.* (2019) 'Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias', *Kranion*, 14(2), pp. 37–44.
- Jefferson, A.L. *et al.* (2015) 'Adverse vascular risk is related to cognitive decline in older adults', *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(4), pp. 1361–1373. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-141812>.
- Jia, R.X. *et al.* (2019) 'Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis', *BMC Geriatrics*, 19(1), pp. 1–14.
- Jiang, T. *et al.* (2017) 'Physical exercise improves cognitive function together with microglia phenotype modulation and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion', *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11(December), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00404>.
- Jung, B.-K. and Kim, K. (2024) 'Effects of 12 Weeks of Moderate-intensity Continuous Exercise and High-intensity Interval Exercise on Cognitive Function in Elderly Subjects', *The Asian Journal of Kinesiology*, 26(2), pp. 48–58. Available at: <https://doi.org/10.15758/ajk.2024.26.2.48>.
- Kalaria, R.N. *et al.* (2008) 'Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors', *The Lancet Neurology*, 7(9), pp. 812–826. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70169-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70169-8).
- Karas, G.B. *et al.* (2004) 'Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease', *NeuroImage*, 23(2), pp. 708–716. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.006>.
- Keller, C. *et al.* (2005) 'Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle', *Journal of Applied Physiology*, 99(6), pp. 2075–2079. Available at: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00590.2005>.

- Kim, E. *et al.* (2023) 'Article Irisin reduces amyloid- b by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling Article Irisin reduces amyloid- b by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK', *Neuron*, pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.08.012>.
- Kim, H.-J. *et al.* (2016) 'Effect of Aerobic Training and Resistance Training on Circulating Irisin Level and Their Association With Change of Body Composition in Overweight/Obese Adults: a Pilot Study', *Physiological Research*, 65(2), pp. 271–279.
- Kim, J. *et al.* (2019) 'Association of muscle and visceral adipose tissues with the probability of Alzheimer's disease in healthy subjects', *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37244-9>.
- Koncz, R. y Sachdev, P.S. (2018) 'Are the brain's vascular and Alzheimer pathologies additive or interactive?', *Current Opinion in Psychiatry*, 31(2), pp. 147–152. Available at: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000395>.
- Kurdi, F.N. y Flora, R. (2019) 'The impact of physical exercise on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level in elderly population', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(10), pp. 1618–1620. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.337>.
- Lacovich, V. *et al.* (2017) 'Tau isoforms imbalance impairs the axonal transport of the amyloid precursor protein in human neurons', *Journal of Neuroscience*, 37(1), pp. 58–69. Available at: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2305-16.2016>.
- Landrigan, J.F. *et al.* (2020) 'Lifting cognition: a meta-analysis of effects of resistance exercise on cognition', *Psychological Research*, 84(5), pp. 1167–1183. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00426-019-01145-x>.
- Langdon, K.D. y Corbett, D. (2012) 'Improved working memory following novel combinations of physical and cognitive activity', *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(5), pp. 523–532. Available at: <https://doi.org/10.1177/1545968311425919>.
- Lautenschlager, N.T. *et al.* (2008) *Effect of Physical Activity on Cognitive Function in Older Adults at Risk for Alzheimer Disease A Randomized Trial*, *JAMA*. Available at: www.jama.com.
- Lecker, S.H. *et al.* (2012) 'Expression of the irisin precursor fndc5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure', *Circulation: Heart Failure*, 5(6), pp. 812–818. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969543>.
- Lim, Y.Y. *et al.* (2014) 'Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease', *Brain*, 137(1), pp. 221–231. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awt286>.
- Liu, R.U.I. *et al.* (2011) 'Cardiorespiratory Fitness as a Predictor of', (28), pp. 253–259.

- López-Ortiz, S. *et al.* (2021) 'Physical exercise and alzheimer's disease: Effects on pathophysiological molecular pathways of the disease', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), pp. 1–29. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22062897>.
- Loprinzi, P.D. y Frith, E. (2019) 'A brief primer on the mediational role of BDNF in the exercise-memory link', *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 39(1), pp. 9–14. Available at: <https://doi.org/10.1111/cpf.12522>.
- Lou, I.X., Ali, K. y Chen, Q. (2023) 'Effect of nutrition in Alzheimer ' s disease : A systematic review', (May), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1147177>.
- Lourenco, M. V. *et al.* (2019) 'Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models', *Nature Medicine*, 25(1), pp. 165–175. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>.
- Lourenco, M. V. *et al.* (2020) 'Cerebrospinal fluid irisin correlates with amyloid- β , BDNF, and cognition in Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 12(1), pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1002/dad2.12034>.
- Lu y Nagappan (2014) 'Neurotrophic Factors - BDNF and Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Dysfunction', *Methods in Molecular Biology*, 846, pp. 213–222. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-45106-5>.
- Lu, Y. *et al.* (2017) 'Treadmill Exercise Exerts Neuroprotection and Regulates Microglial Polarization and Oxidative Stress in a Streptozotocin-Induced Rat Model of Sporadic Alzheimer's Disease', *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(4), pp. 1469–1484. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-160869>.
- Luz María Trujillo, G., Daniela García, L. y Astrid Von Oettinger, G. (2016) 'Actualizaciones sobre "Irisina": La nueva mioquina', *Revista Chilena de Nutricion*, 43(3), pp. 308–314. Available at: <https://doi.org/10.4067/S0717-75182016000300012>.
- Lyra e Silva, N.M. *et al.* (2021) 'Pro-inflammatory interleukin-6 signaling links cognitive impairments and peripheral metabolic alterations in Alzheimer's disease', *Translational Psychiatry*, 11(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01349-z>.
- Ma, C.L. *et al.* (2017) 'Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline', *Behavioural Brain Research*, 317, pp. 332–339. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.067>.
- MacIntosh, B.J. *et al.* (2020) 'Metabolic and vascular risk factors are associated with reduced cerebral blood flow and poorer midlife memory performance', *Human Brain Mapping*, 41(4), pp. 855–864. Available at: <https://doi.org/10.1002/hbm.24844>.
- Maliszewska-Cyna, E., Xhima, K. y Aubert, I. (2016) 'A Comparative Study Evaluating the Impact of Physical Exercise on Disease Progression in a Mouse Model of Alzheimer's Disease', *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(1), pp. 243–257. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-150660>.

- Marcus, D.S. *et al.* (2007) 'Open access series of imaging studies: Longitudinal MRI data in nondemented and demented older adults', *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(12), pp. 2677–2684. Available at: <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21407>.
- Marks, B.L. *et al.* (2007) 'Role of aerobic fitness and aging on cerebral white matter integrity', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097, pp. 171–174. Available at: <https://doi.org/10.1196/annals.1379.022>.
- Mattsson, N. *et al.* (2014) 'Association of brain amyloid- β with cerebral perfusion and structure in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment', *Brain*, 137(5), pp. 1550–1561. Available at: <https://doi.org/10.1093/brain/awu043>.
- Mattsson, N. *et al.* (2016) 'Plasma tau in Alzheimer disease', *Neurology*, 87(17), pp. 1827–1835. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003246>.
- Mattsson, N. *et al.* (2017) 'Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease', *JAMA Neurology*, 74(5), pp. 557–566. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.6117>.
- Mejías-Peña, Y. *et al.* (2017) 'Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects', *Aging*, 9(2), pp. 408–418. Available at: <https://doi.org/10.18632/aging.101167>.
- Meeker, K.L. *et al.* (2017) 'Socioeconomic Status Mediates Racial Differences Seen Using the AT(N) Framework', *Physiology & behavior*, 176(3), pp. 139–148. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.25948>.
- Mende, E. *et al.* (2022) 'Progressive machine-based resistance training for prevention and treatment of sarcopenia in the oldest old: A systematic review and meta-analysis', *Experimental Gerontology*, 163(March). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2022.111767>.
- de Miguel, Z. *et al.* (2019) 'Exercise conditioned plasma dampens inflammation via clusterin and boosts memory', *bioRxiv*, pp. 1–6. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04183-x>.
- Möller, C. *et al.* (2016) 'Different patterns of cortical gray matter loss over time in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease', *Neurobiology of Aging*, 38, pp. 21–31. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.020>.
- Monsalves-alvarez, M. *et al.* (2020) 'Monsalves-Alvarez et al, 2020. β -Hydroxybutyrate Increases Exercise Capacity Associated with Changes in Mitochondrial Function in Skeletal Muscle.pdf'.
- Monteiro-Junior, R.S. *et al.* (2018) 'Effect of exercise on inflammatory profile of older persons: Systematic review and meta-analyses', *Journal of Physical Activity and Health*, 15(1), pp. 64–71. Available at: <https://doi.org/10.1123/jpah.2016-0735>.

- Moon, H.Y. *et al.* (2016) 'Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function', *Cell Metabolism*, 24(2), pp. 332–340. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>.
- Morland, C. *et al.* (2017) 'Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1', *Nature Communications*, 8. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncomms15557>.
- Morris, J.K. *et al.* (2017) 'Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial', *PLoS ONE*, 12(2), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170547>.
- Ninomiya, T. (2014) 'Diabetes mellitus and dementia', *Current Diabetes Reports*, 14(5). Available at: <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0487-z>.
- Northey, J.M. *et al.* (2018) 'Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: A systematic review with meta-Analysis', *British Journal of Sports Medicine*, 52(3), pp. 154–160. Available at: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>.
- Ogawa, Y. *et al.* (2018) 'Sarcopenia and muscle functions at various stages of alzheimer disease', *Frontiers in Neurology*, 9(AUG), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00710>.
- Okonkwo, O.C. *et al.* (2014) 'Physical activity attenuates age-related biomarker alterations in preclinical AD', *Neurology*, 83(19), pp. 1753–1760. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000964>.
- Olsen, I. y Singhrao, S.K. (2016) 'Inflammasome involvement in Alzheimer's disease', *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(1), pp. 45–53. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-160197>.
- Organización Mundial de la Salud. (2022). ***Physical activity***. Recuperado de [https://www.who.int/health-topics/physical-activity#tab=tab_1]
- Organización Mundial de la Salud. (2023, Marzo 31). *Depression*. Recuperado el 14 de Octubre, 2023, de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Østhus, I.B.Ø. *et al.* (2012) 'Telomere Length and Long-Term Endurance Exercise: Does Exercise Training Affect Biological Age? A Pilot Study', *PLoS ONE*, 7(12). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052769>.
- Pahlavani, H.A. (2023) 'Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15(August). Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1243869>.
- Palmqvist, S. *et al.* (2017) 'Earliest accumulation of β -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity', *Nature Communications*, 8(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01150-x>.
- Panza, G.A. *et al.* (2018) 'Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease?', *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(3), pp. 487–495. Available at: <https://doi.org/10.1111/jgs.15241>.

- Parachikova, A., Nichol, K.E. y Cotman, C.W. (2008) 'Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition', *Neurobiology of Disease*, 30(1), pp. 121–129. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.12.008>.
- Parra, M.A. *et al.* (2021) 'Dementia in Latin America: Paving the way toward a regional action plan', *Alzheimer's and Dementia*, 17(2), pp. 295–313. Available at: <https://doi.org/10.1002/alz.12202>.
- Pasha, E.P. *et al.* (2020) 'Carotid Stiffness is Associated with Brain Amyloid- β Burden in Amnesic Mild Cognitive Impairment', *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(3), pp. 925–935. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-191073>.
- Pedersen, B.K. y Febbraio, M.A. (2008) 'Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6', *Physiological Reviews*, 88(4), pp. 1379–1406. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>.
- Pedersen, B.K. y Fischer, C.P. (2007) 'Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine', *Trends in Pharmacological Sciences*, 28(4), pp. 152–156. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2007.02.002>.
- Peng, T.C. *et al.* (2020) 'Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis', *Clinical Nutrition*, pp. 2695–2701. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.014>.
- Perlmutter, D. (2013) 'Grain brain: The surprising truth about wheat, carbs, and sugar—your brain's silent killers'. Penguin Random House.
- Petersen, R.C. *et al.* (2010) 'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical characterization', *Neurology*, 74(3), pp. 201–209. Available at: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cb3e25>.
- Petersen, R.C. *et al.* (2016) 'Association of elevated amyloid levels with cognition and biomarkers in cognitively normal people from the community', *JAMA Neurology*, 73(1), pp. 85–92. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.3098>.
- Phillips, C. *et al.* (2014) 'Neuroprotective effects of physical activity on the brain: A closer look at trophic factor signaling', *Frontiers in Cellular Neuroscience*. Available at: <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00170>.
- Pitkälä, K.H. *et al.* (2013) 'Effects of the Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX): A randomized controlled trial', *JAMA Internal Medicine*, 173(10), pp. 894–901. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.359>.
- Prasad, K.N. (2017) 'Oxidative stress and pro-inflammatory cytokines may act as one of the signals for regulating microRNAs expression in Alzheimer's disease', *Mechanisms of Ageing and Development*, 162, pp. 63–71. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2016.12.003>.

- Pratt, M. *et al.* (2014) 'The cost of physical inactivity: Moving into the 21st century', *British Journal of Sports Medicine*, 48(3), pp. 171–173. Available at: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2012-091810>.
- Preische, O. *et al.* (2019) 'Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease', *Nature Medicine*, 25(2), pp. 277–283. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0304-3>.
- Preti, M.G., Bolton, T.A. y Van De Ville, D. (2017) 'The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives', *NeuroImage*, 160, pp. 41–54. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.061>.
- Price, J.L. *et al.* (2009) 'Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease', *Neurobiology of Aging*, 30(7), pp. 1026–1036. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.002>.
- Prince, M. *et al.* (2015) 'World Alzheimer Report'. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
- Qin, Q. *et al.* (2021) 'TREM2, microglia, and Alzheimer's disease', *Mechanisms of Ageing and Development*, 195(December 2020), p. 111438. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111438>.
- Raji, C.A. *et al.* (2016) 'Longitudinal Relationships between Caloric Expenditure and Gray Matter in the Cardiovascular Health Study', *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(2), pp. 719–729. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-160057>.
- Ramoo, K. *et al.* (2022) 'Longitudinal Association between Sarcopenia and Cognitive Impairment among Older Adults in Rural Malaysia', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(8), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph19084723>.
- Rana, K.S. *et al.* (2014) 'Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults', *Age*, 36(2), pp. 995–1001. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9620-9>.
- Rasmussen, P. *et al.* (2009) 'Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise', *Experimental Physiology*, 94(10), pp. 1062–1069. Available at: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>.
- Ravaglia, G. *et al.* (2007) 'Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging', *Neurobiology of Aging*, 28(12), pp. 1810–1820. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.012>.
- Ridgway, G.R. *et al.* (2008) 'Ten simple rules for reporting voxel-based morphometry studies', *NeuroImage*, 40(4), pp. 1429–1435. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.003>.
- Rody, T., De Amorim, J.A. y De Felice, F.G. (2022) 'The emerging neuroprotective roles of exer kines in Alzheimer's disease', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14(August), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.965190>.

- Rojas C., G. *et al.* (2016) 'Neuroimágenes En Demencias', *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), pp. 338–356. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.008>.
- Rombouts, S.A.R.B. *et al.* (2003) 'Loss of frontal fMRI activation in early frontotemporal dementia compared to early AD', *Neurology*, 60(12), pp. 1904–1908. Available at: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000069462.11741.EC>.
- Rubio-Perez, J.M. y Morillas-Ruiz, J.M. (2012) 'A review: Inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines', *The Scientific World Journal*. Available at: <https://doi.org/10.1100/2012/756357>.
- Salat, D.H. *et al.* (2004) 'Thinning of the cerebral cortex in aging', *Cerebral Cortex*, 14(7), pp. 721–730. Available at: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh032>.
- Salinas-Rodríguez, A. *et al.* (2021) 'Longitudinal association of sarcopenia and mild cognitive impairment among older Mexican adults', *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 12(6), pp. 1848–1859. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12787>.
- Sanchez, M.M. *et al.* (2011) 'BDNF polymorphism predicts the rate of decline in skilled task performance and hippocampal volume in healthy individuals', *Translational Psychiatry*, 1(10), pp. e51-8. Available at: <https://doi.org/10.1038/tp.2011.47>.
- Santos-Lozano, A. *et al.* (2016) 'Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective Association', *Mayo Clinic Proceedings*, 91(8), pp. 999–1020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.04.024>.
- Santos, C.Y. *et al.* (2017) 'Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis', *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 7, pp. 69–87. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.01.005>.
- Saucedo Marquez, C.M. *et al.* (2015) 'High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise', *J Appl Physiol*, 119, pp. 1363–1373. Available at: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00126.2015.-Exercise>.
- Schmidt, W. *et al.* (2013) 'Train the vessel, gain the brain: Physical activity and vessel function and the impact on stroke prevention and outcome in cerebrovascular disease', *Cerebrovascular Diseases*, 35(4), pp. 303–312. Available at: <https://doi.org/10.1159/000347061>.
- Schnyder, S. y Handschin, C. (2015) 'Europe PMC Funders Group Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise', *Bone*, 80(1), pp. 115–125. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.008.Skeletal>.
- Seifert, T. *et al.* (2010) 'Endurance training enhances BDNF release from the human brain', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 298(2), pp. 372–377. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2009>.

- Selkoe, D.J. (1991) 'The molecular pathology of Alzheimer's disease', *Neuron*, 6(4), pp. 487–498. Available at: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90052-2](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90052-2).
- Sellami, M. et al. (2018) 'Effects of acute and chronic exercise on immunological parameters in the elderly aged: Can physical activity counteract the effects of aging?', *Frontiers in Immunology*, 9(OCT), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02187>.
- Seoane, S. et al. (2024) 'The subcortical default mode network and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis', *Brain Communications*, 6(2). Available at: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae128>.
- Severinsen y Pedersen (2021) 'Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines', *Endocrine Reviews*, 42(1), pp. 97–99. Available at: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa024>.
- Sewell, K.R. et al. (2023) 'The interaction between physical activity and sleep on cognitive function and brain beta-amyloid in older adults', *Behavioural Brain Research*, 437(June 2022). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114108>.
- Shi, H. et al. (2023) 'Retinal arterial A β 40 deposition is linked with tight junction loss and cerebral amyloid angiopathy in MCI and AD patients', (March), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1002/alz.13086>.
- Shippy, D.C. et al. (2020) ' β -Hydroxybutyrate inhibits inflammasome activation to attenuate Alzheimer's disease pathology', *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01948-5>.
- Simioni, C. et al. (2018) 'Oncotarget-09-17181.Pdf', *Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging*, 9(24), pp. 17181–17198.
- Sleiman, S.F. et al. (2016) 'Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate', *eLife*, 5(JUN2016), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.7554/eLife.15092>.
- Smith, J.C. et al. (2014) 'Physical activity reduces hippocampal atrophy in elders at genetic risk for Alzheimer's disease', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(APR), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00061>.
- Sofi, F. et al. (2011) 'Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies', *Journal of Internal Medicine*, 269(1), pp. 107–117. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x>.
- Sølvsten, C.A.E. et al. (2018) 'Voluntary physical exercise induces expression and epigenetic remodeling of VegfA in the rat hippocampus', *Molecular Neurobiology*, 55(1), pp. 567–582. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0344-y>.
- Sorg, C. et al. (2007) 'Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(47), pp. 18760–18765. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0708803104>.

- de Sousa, C.V. *et al.* (2017) 'The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Sports Medicine*, 47(2), pp. 277–293. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0566-1>.
- Sperling, R.A. *et al.* (2011) 'Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease', *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), pp. 280–292. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
- Sperling, R.A. *et al.* (2019) 'The impact of amyloid-beta and tau on prospective cognitive decline in older individuals', *Annals of Neurology*, 85(2), pp. 181–193. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.25395>.
- Stillman, C.M. *et al.* (2020) 'Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States', *Trends in Neurosciences*, 43(7), pp. 533–543. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.010>.
- Strikwerda-Brown, C. *et al.* (2022) 'Association of Elevated Amyloid and Tau Positron Emission Tomography Signal with Near-Term Development of Alzheimer Disease Symptoms in Older Adults Without Cognitive Impairment', *JAMA Neurology*, 79(10), pp. 975–985. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2379>.
- Sultana, R. *et al.* (2011) 'Increased protein and lipid oxidative damage in mitochondria isolated from lymphocytes from patients with alzheimer's disease: Insights into the role of oxidative stress in alzheimer's disease and initial investigations into a potential biomarker for this', *Journal of Alzheimer's Disease*, 24(1), pp. 77–84. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101425>.
- Supriya, R. *et al.* (2022) 'Effect of Exercise on Secondary Sarcopenia: A Comprehensive Literature Review', *Biology*, 11(1). Available at: <https://doi.org/10.3390/biology11010051>.
- Tapia-Rojas, C. *et al.* (2016) 'Voluntary Running Attenuates Memory Loss, Decreases Neuropathological Changes and Induces Neurogenesis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease', *Brain Pathology*, 26(1), pp. 62–74. Available at: <https://doi.org/10.1111/bpa.12255>.
- Tarumi, T. *et al.* (2019) 'Exercise Training in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A One-Year Randomized Controlled Trial', *Journal of Alzheimer's Disease*, 71(2), pp. 421–433. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-181175>.
- Tarumi, T. *et al.* (2020) 'Cerebral White Matter Integrity in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A 1-Year Randomized Controlled Trial of Aerobic Exercise Training', *Journal of Alzheimer's Disease*, 73(2), pp. 489–501. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-190875>.
- Tauler, P. *et al.* (2014) 'Changes in salivary hormones, immunoglobulin A, and C-reactive protein in response to ultra-endurance exercises', *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 39(5), pp. 560–565. Available at: <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0466>.

- Teixeira, C.V.L. *et al.* (2016) 'Relation between aerobic fitness and brain structures in amnesic mild cognitive impairment elderly', *Age*, 38(3). Available at: <https://doi.org/10.1007/s11357-016-9912-3>.
- Terracciano, A. *et al.* (2010) 'Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits', *Genes, Brain and Behavior*, 9(5), pp. 512–518. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2010.00579.x>.
- Thomas, A.W. *et al.* (2012) 'Exercise-associated generation of PPAR γ ligands activates PPAR γ signaling events and upregulates genes related to lipid metabolism', *Journal of Applied Physiology*, 112(5), pp. 806–815. Available at: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00864.2011>.
- Thomas, B.P. *et al.* (2020) 'Brain Perfusion Change in Patients with Mild Cognitive Impairment after 12 Months of Aerobic Exercise Training', *Journal of Alzheimer's Disease*, 75(2), pp. 617–631. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-190977>.
- Thomas Yeo, B.T. *et al.* (2011) 'The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity', *Journal of Neurophysiology*, 106(3), pp. 1125–1165. Available at: <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>.
- Tieland, M., Trouwborst, I. y Clark, B.C. (2018) 'Skeletal muscle performance and ageing', *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(1), pp. 3–19. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12238>.
- Tönnies, E. y Trushina, E. (2017) 'Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease', *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(4), pp. 1105–1121. Available at: <https://doi.org/10.3233/JAD-161088>.
- Tsai, C.L. *et al.* (2018) 'An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment', *NeuroImage: Clinical*, 17(1), pp. 272–284. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.028>.
- Tsai, C.L. y Wang, W.L. (2015) 'Exercise-mode-related changes in task-switching performance in the elderly', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00056>.
- Tsuchiya, Y. *et al.* (2014) 'High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption', *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 233(2), pp. 135–140. Available at: <https://doi.org/10.1620/tjem.233.135>.
- Türk, Y. *et al.* (2017) 'High intensity training in obesity: a Meta-analysis', *Obesity Science and Practice*, 3(3), pp. 258–271. Available at: <https://doi.org/10.1002/osp4.109>.
- Valderrama, G. (2007) 'Evaluación de la pet-fdg cerebral en la valoración de la progresión de la enfermedad de alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve de tipo amnésico'.

- Valeanu, L., Ginghina, C. y Bubenek-Turconi, S. (2021) 'Blood Rheology Alterations in Patients with Cardiovascular Diseases', *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, 28(2), p. 41. Available at: <https://doi.org/10.2478/rjaic-2021-0007>.
- Valenzuela, P.L. *et al.* (2020) *Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science, Ageing Research Reviews*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101108>.
- Vaynman, S., Ying, Z. y Gomez-Pinilla, F. (2004) 'Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition', *European Journal of Neuroscience*, 20(10), pp. 2580–2590. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x>.
- Vaynman, S., Ying, Z. y Gómez-Pinilla, F. (2004) 'Exercise Induces BDNF and Synapsin I to Specific Hippocampal Subfields', *Journal of Neuroscience Research*, 76(3), pp. 356–362. Available at: <https://doi.org/10.1002/jnr.20077>.
- Vidoni, E.D. *et al.* (2013) 'Alzheimer disease alters the relationship of cardiorespiratory fitness with brain activity during the stroop task', *Physical Therapy*, 93(7), pp. 993–1002. Available at: <https://doi.org/10.2522/ptj.20120465>.
- Villain, N. y Dubois, B. (2019) 'Alzheimer's Disease Including Focal Presentations', *Seminars in Neurology*, 39(2), pp. 213–226. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1681041>.
- Viticchi, G. *et al.* (2015) 'Framingham risk score can predict cognitive decline progression in Alzheimer's disease', *Neurobiology of Aging*, 36(11), pp. 2940–2945. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.023>.
- Voss, M.W. *et al.* (2010) 'Functional connectivity: A source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition?', *Neuropsychologia*, 48(5), pp. 1394–1406. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.005>.
- Voss, M.W. *et al.* (2013) 'The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: Results of a one-year exercise intervention', *Human Brain Mapping*, 34(11), pp. 2972–2985. Available at: <https://doi.org/10.1002/hbm.22119>.
- Voss, M.W. *et al.* (2016) 'Fitness, but not physical activity, is related to functional integrity of brain networks associated with aging', *NeuroImage*, 131, pp. 113–125. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.044>.
- Voss, M.W. *et al.* (2019) 'Exercise and Hippocampal Memory Systems', *Trends in Cognitive Sciences*, 23(4), pp. 318–333. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.006>.
- Vuori, I.M., Lavie, C.J. y Blair, S.N. (2013) 'Physical activity promotion in the health care system', *Mayo Clinic Proceedings*, 88(12), pp. 1446–1461. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.08.020>.
- Walhovd, K.B. *et al.* (2005) 'Neuroanatomical aging: Universal but not uniform', *Neurobiology of Aging*, 26(9), pp. 1279–1282. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.018>.

- Walsh, E.I. *et al.* (2020) 'Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: A review of associations and dosage', *Ageing Research Reviews*, 60(March), p. 101044. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101044>.
- Wang, R. y Holsinger, R.M.D. (2018) 'Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: Therapeutic implications for Alzheimer's dementia', *Ageing Research Reviews*, 48, pp. 109–121. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.002>.
- Wang, T. *et al.* (2019) 'Effect of exercise training on the FNDC5/BDNF pathway in spontaneously hypertensive rats', *Physiological Reports*, 7(24), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.14814/phy2.14323>.
- Wang, Y. *et al.* (2016) 'Exercise amelioration of depression-like behavior in OVX mice is associated with suppression of NLRP3 inflammasome activation in hippocampus', *Behavioural Brain Research*, 307, pp. 18–24. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.044>.
- Wang, Y. *et al.* (2022) 'Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin $\alpha V\beta 5$ /AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice', *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02438-6>.
- Way, K.L. *et al.* (2019) 'The effect of high Intensity interval training versus moderate intensity continuous training on arterial stiffness and 24 h blood pressure responses: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Science and Medicine in Sport*, 22(4), pp. 385–391. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2018.09.228>.
- Weissman, D.G. *et al.* (2023) 'State-level macro-economic factors moderate the association of low income with brain structure and mental health in U.S. children', *Nature Communications*, 14(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37778-1>.
- White, Z. *et al.* (2016) 'Voluntary resistance wheel exercise from mid-life prevents sarcopenia and increases markers of mitochondrial function and autophagy in muscles of old male and female C57BL/6J mice', *Skeletal Muscle*, 6(1), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13395-016-0117-3>.
- Williams, C.J. *et al.* (2019) 'A multi-center comparison of VO₂peak trainability between interval training and moderate intensity continuous training', *Frontiers in Physiology*, 10(FEB). Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00019>.
- Wrann, C.D. *et al.* (2013) 'Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway', *Cell Metabolism*, 18(5), pp. 649–659. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>.
- Xu, M. *et al.* (2021) 'Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock', *Translational Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00254-1>.

- Yamanashi, T. *et al.* (2017) 'Beta-hydroxybutyrate, an endogenic NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses', *Scientific Reports*, 7(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08055-1>.
- Yamasaki, T. (2023) 'Preventive Strategies for Cognitive Decline and Dementia: Benefits of Aerobic Physical Activity, Especially Open-Skill Exercise', *Brain Sciences*, 13(3). Available at: <https://doi.org/10.3390/brainsci13030521>.
- Yarrow, J.F. *et al.* (2010) 'Training augments resistance exercise induced elevation of circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF)', *Neuroscience Letters*, 479(2), pp. 161–165. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.05.058>.
- Yin, F. *et al.* (2016) 'Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease', *Free Radical Biology and Medicine*, 100, pp. 108–122. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200>.
- Yong, L. *et al.* (2021) 'Evidence of Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Intervention in Older Adults With Mild Cognitive Impairment', *Frontiers in Psychiatry*, 12(July), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.713671>.
- Youm, Y.H. *et al.* (2015) 'The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease', *Nature Medicine*, 21(3), pp. 263–269. Available at: <https://doi.org/10.1038/nm.3804>.
- Yuede, C.M. *et al.* (2009) 'Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease', *Neurobiology of Disease*, 35(3), pp. 426–432. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.06.002>.
- Zhang, S. *et al.* (2013) '11C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimers disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(2). Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010386>.
- Zhao, H. *et al.* (2022) 'The Effect of Resistance Training on the Rehabilitation of Elderly Patients with Sarcopenia: A Meta-Analysis', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(23). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315491>.
- Zhao, L.N. *et al.* (2012) 'The toxicity of amyloid β oligomers', *International Journal of Molecular Sciences*, 13(6), pp. 7303–7327. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms13067303>.
- Zhou, B. *et al.* (2015) 'in Alzheimer ' s Disease and Mild Cognitive Impairment : A Whole-Brain , Data-Driven Analysis', *BioMed Research International*, 2015, pp. 275–285.