

TRABAJO FINAL DE LOS ESTUDIOS DE GRADO.
CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y EL DEPORTE
Curso 2025-2026

**Efecto del entrenamiento aeróbico sobre los niveles de
BDNF y la función cognitiva en pacientes con cardiopatía
isquémica**

Autor: Alberto Fuentes Soriano
Tutor: Agustín Manresa Rocamora

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
3.1. Diseño del estudio y participantes.	6
3.2. Valoraciones y procedimiento evaluación	7
3.2.1. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	7
3.2.2. Análisis de sangre	8
3.2.3. Función cognitiva	8
3.3. Programa de entrenamiento	9
3.4. Estimación y cálculo gasto energético	9
3.5. Análisis de datos	10
4. BIBLIOGRAFÍA.....	11



1. RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial, siendo la cardiopatía isquémica (CI) una de las patologías de mayor impacto. La CI se asocia con un riesgo hasta un 40% mayor de desarrollar deterioro cognitivo o demencia. Uno de los mecanismos neurobiológicos clave en esta relación es el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), proteína esencial para la neuroplasticidad, cuyos niveles circulantes se encuentran reducidos en pacientes con CI, incrementando su vulnerabilidad cognitiva. El entrenamiento aeróbico es el estímulo no farmacológico más potente para elevar el BDNF, aunque no existe evidencia experimental que compare el efecto diferencial del entrenamiento continuo de intensidad moderada (MIT), el entrenamiento interválico de alta intensidad con intervalos cortos (S-HIIT) y con intervalos largos (L-HIIT) sobre el BDNF y la función cognitiva en esta población.

Objetivo: Comparar el efecto crónico de tres tipos de entrenamiento aeróbico (MIT, S-HIIT y L-HIIT) sobre los niveles séricos de BDNF y la función cognitiva en pacientes con CI.

Metodología: Se diseñó un ensayo clínico aleatorizado con tres brazos de intervención paralelos (MIT, S-HIIT y L-HIIT) y un diseño simple ciego (evaluador ciego a la asignación). El reclutamiento se realizó en tres centros hospitalarios (dos en Elche y uno en Alicante). El programa de entrenamiento supervisado tuvo una duración de 12 semanas con una frecuencia de tres sesiones semanales (36 sesiones), con valoraciones en tres momentos: pre-intervención (semana 1), intermedia (semana 8) y post-intervención (semana 15). Las sesiones de entrenamiento se realizaron en cicloergómetro, con la intensidad prescrita de forma individualizada en base a los umbrales ventilatorios obtenidos en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET). Para garantizar la comparabilidad entre grupos, se igualó el gasto calórico entre modalidades. Los niveles séricos de BDNF se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA), a partir de muestras de sangre extraídas inmediatamente antes de la CPET en cada momento de valoración. La función cognitiva se evaluó mediante el *Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), el *Stroop Test* y el *Corsi Block-Tapping Test*, herramientas dirigidas a valorar la memoria episódica, el control inhibitorio y la memoria visoespacial, respectivamente. El estudio cuenta con registro en ClinicalTrials.gov (NCT06788275) y aprobación del comité de ética de investigación (PI2023/154).

Palabras clave: cardiopatía isquémica; HIIT; rehabilitación cardíaca; deterioro cognitivo; neurotrofinas.

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte a nivel mundial, estimando que 19,8 millones de personas fallecieron a causa de ECV en 2022, lo que representa el 32% del total de las muertes a nivel mundial. De esas muertes el 85% se debieron a infartos y accidentes cerebrovasculares (Blessey, 1985).

La mayoría de las ECV se pueden prevenir abordando diferentes factores de riesgo, tanto conductuales como ambientales. Dentro de los factores de riesgo conductuales más importantes podemos encontrar el sedentarismo, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el sobrepeso y la obesidad. Entre los factores de riesgo ambientales, la contaminación atmosférica es un factor que considerar, junto con factores subyacentes que influyen también en las ECV, como el cambio social, cultural y económico, la globalización y el envejecimiento poblacional (Blessey, 1985).

Como consecuencia de la interacción de estos factores, destaca la cardiopatía isquémica (CI), una de las patologías con mayor impacto dentro de las ECV. La CI se define como la incapacidad de las arterias coronarias para suministrar suficiente sangre oxigenada para satisfacer las demandas metabólicas del miocardio. En condiciones fisiológicas normales, existe una relación lineal entre la demanda de oxígeno y el suministro. Sin embargo, en la CI este equilibrio se ve alterado debido a obstrucciones fijas o dinámicas (Severino et al., 2020).

Los tipos de CI se clasifican principalmente en dos grandes categorías: CI estable (crónica) y síndrome coronario agudo (SCA). Las cardiopatías estables se definen como una fase en la que los síntomas están controlados y existe una estenosis coronaria probada mediante angiografía. Dentro de las cardiopatías estables, se puede encontrar la angina de pecho. Fisiopatológicamente ocurre cuando el flujo sanguíneo coronario es suficiente en reposo, pero insuficiente ante un aumento de la demanda (ejercicio físico) (Zou & Hao, 2024). Los síndromes coronarios agudos engloban eventos de aparición súbita provocados por una reducción aguda y severa del flujo sanguíneo miocárdico. En este grupo podemos destacar el infarto de miocardio (IM), representando la consecuencia más grave de la isquemia persistente, resultando en la muerte del tejido miocárdico (Kenneally et al., 2024).

La CI constituye una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial y se asocia de manera creciente con alteraciones en la función cognitiva (Deckers et al., 2017). Individuos con infarto de miocardio o angina de pecho tienen un 40% más de desarrollar deterioro cognitivo o demencia, siendo la CI un factor de riesgo importante para la demencia vascular. En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), la prevalencia del deterioro cognitivo alcanza casi un 40%, donde las funciones más afectadas son la memoria, la atención, velocidad de procesamiento y la función ejecutiva (Deckers et al., 2017).

Uno de los principales mecanismos implicados en esta relación es la hipoperfusión cerebral. La disminución del flujo sanguíneo cerebral, derivada de la disfunción cardíaca, ocasiona una disminución del aporte de oxígeno y nutrientes al cerebro, favoreciendo el deterioro progresivo de estructuras como el hipocampo (Ni et al., 2023). No obstante, el deterioro cognitivo no se debe a un único factor, sino a una interacción de mecanismos cerebrales, cardíacos y sistémicos. A nivel estructural, se ha documentado atrofia en el área

parahipocampal y lóbulo temporal en pacientes con IC, además de alteraciones en la densidad de la sustancia gris y blanca, contribuyendo al déficit cognitivo (Ni et al., 2023).

Entender de forma global y conjunta la relación entre CI y deterioro cognitivo es clave para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas, especialmente en ámbito del ejercicio físico, que podría actuar como factor preventivo en estos procesos de salud cardiovascular y cognitiva (Johansen et al., 2023).

En este contexto, el BDNF se considera un elemento clave en la relación entre salud cardiovascular y función cognitiva. El BDNF es una proteína de la familia de las neurotrofinas fundamental para la neuroplasticidad, regulando el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia neuronal. Su síntesis se produce en el hipocampo y la corteza cerebral, regiones cerebrales implicadas en el aprendizaje y la memoria. En el contexto de CI, ejerce un papel clave como mediador en el eje corazón-cerebro, puesto que los pacientes con enfermedades coronarias presentan niveles circulantes de BDNF reducidos. Esto se relaciona con un menor volumen del hipocampo y una mayor vulnerabilidad del deterioro cognitivo (Zou & Hao, 2024).

El entrenamiento aeróbico se ha consolidado como el estímulo no farmacológico más potente para incrementar la liberación de BDNF. Durante una actividad rítmica y sostenida, el cerebro es capaz de captar sustratos como el lactato producido por el músculo esquelético. El lactato atraviesa la barrera hematoencefálica y libera la irisina, una miosina que estimula directamente la síntesis de BDNF en el hipocampo (Zou & Hao, 2024).

Dentro de la rehabilitación cardíaca, el ejercicio aeróbico genera beneficios como la mejora de la función endotelial y la reducción de la hipoperfusión cerebral, mitigando el riesgo de demencia vascular, que afecta al 62% de los pacientes con CI mayores de 65 años (Peroni & Goñi, 2020). La rehabilitación cardíaca basada en ejercicio físico constituye una intervención fundamental en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular, contribuyendo a la mejora de la capacidad funcional, la calidad de vida y la reducción de la mortalidad (Omole et al., 2025).

En el contexto de la rehabilitación cardíaca, las principales metodologías de entrenamiento aeróbico incluyen el entrenamiento continuo de intensidad moderada (MIT o MICT) y el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT), el cual puede clasificarse en función de la duración de los intervalos (Ballesta García et al., 2019). El MIT se caracteriza por la realización de ejercicio continuo a intensidades moderadas ($\approx 60\text{--}80\%$ del $\text{VO}_2\text{máx}$), mientras que el HIIT alterna periodos de alta intensidad ($>80\text{--}85\%$) con fases de recuperación. Dentro del HIIT, se distingue entre protocolos de intervalos cortos (S-HIIT), con esfuerzos ≤ 1 minuto, y protocolos de intervalos largos (LHIIT), con esfuerzos de 3–4 minutos (Pineda-García et al., 2021). Ambos modelos han demostrado ser eficaces en la mejora de la capacidad cardiorrespiratoria, aunque los intervalos largos parecen generar mayores adaptaciones centrales, mientras que los cortos permiten acumular mayor tiempo en intensidades elevadas con menor fatiga percibida (Pineda-García et al., 2021).

Los beneficios del ejercicio físico en la rehabilitación cardíaca podrían estar mediados, en parte, por mecanismos neurobiológicos como el incremento en los niveles de BDNF (Mielniczek & Aune, 2024). Diversos estudios han demostrado que tanto el ejercicio

aeróbico continuo como el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) incrementan significativamente los niveles circulantes de BDNF, tanto de forma aguda como tras intervenciones crónicas (Mielniczek & Aune, 2024). Este aumento parece estar relacionado con mejoras en la función cardiovascular, la eficiencia metabólica y la adaptación al esfuerzo. Además, se ha observado que el ejercicio, especialmente el HIIT, puede aumentar la expresión de BDNF en el tejido cardíaco, contribuyendo a la protección miocárdica y a la mejora de la función cardíaca (Maroofi et al., 2022). En conjunto, estos hallazgos sugieren que el BDNF podría actuar como un mediador clave en las adaptaciones inducidas por el ejercicio, explicando parcialmente los efectos beneficiosos observados en pacientes con CI (Rentería et al., 2020).

A pesar de los múltiples beneficios del ejercicio aeróbico, no se han realizado estudios experimentales que comparen el efecto del L-HIIT, el S-HIIT y el MIT sobre los niveles de BDNF. Por tanto, el objetivo del presente estudio es comparar el efecto de los tres métodos de ejercicio aeróbico sobre el BDNF y la función cognitiva en pacientes con CI.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio y participantes.

El reclutamiento de participantes para este estudio se realizó en tres centros hospitalarios (2 hospitales en Elche y 1 en Alicante). En cuanto al diseño, se trata de una intervención con asignación aleatoria con tres brazos de intervención (MIT, S-HIIT y L-HIIT). Los evaluadores fueron ciegos a la asignación de los pacientes y los participantes fueron conscientes de su asignación en los grupos experimentales debido a la naturaleza del estudio. Todos los participantes realizaron un programa de entrenamiento supervisado con una duración de 12 semanas y una frecuencia de tres sesiones semanales (36 sesiones de entrenamiento). Previamente al inicio del programa de entrenamiento, se llevó a cabo una valoración inicial con el objetivo de individualizar la prescripción del ejercicio y establecer valores basales de referencia. Así mismo, se realizaron valoraciones intermedias y finales, completando un total de tres momentos de medición: antes del inicio de la intervención (semana 1), a mitad del programa (semana 8) y al finalizar la intervención (semana 15). En cada uno de estos tres momentos se realizaron pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (CPET), extracciones de sangre y test de valoración de la función cognitiva. Para la medición del efecto crónico de la función cognitiva, no se tuvo en cuenta las valoraciones intermedias (semana 8). Estas mediciones se utilizaron para ajustar la carga de cara a semanas siguientes del programa de entrenamiento.

El estudio cuenta con el registro oficial de *ClinicalTrials.gov* (NCT06788275) y tiene la aprobación del comité de ética de investigación (TFG.GAF.AMR.AFS.251107). Todos los participantes fueron informados del procedimiento del estudio, así como la finalidad y objetivo de este, a través de un consentimiento informado.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (I) hombres y mujeres de entre 45 y 75 años; (II) diagnosticados con infarto agudo de miocardio, angina inestable o estable; (III) haber sido sometidos a una intervención coronaria percutánea, injerto de derivación de la arteria coronaria o tratamiento conservador; (IV) intervención ocurrida dentro de los 3 a 12 meses previos a la participación del estudio; (V) clase funcional I-II según la clasificación de

la New York Heart Association (NYHA); (VI) residir en Elche o alrededores y poder asistir a las evaluaciones y al programa de ejercicios; (VII) sin limitaciones físicas para realizar ejercicio; (VIII) fluidez en el habla y lectura del español.

Respecto a los criterios de exclusión, se encontraron los siguientes: (I) uso de dispositivos de ayuda para caminar; (II) tratamiento con quimioterapia para cualquier tipo de cáncer en los últimos dos años; (III) hospitalización en una unidad de cuidados intensivos en los últimos 6 meses por razones distintas al evento isquémico; (IV) infarto agudo de miocardio grupo IV Killip-Kimball; (V) obesidad grado III ($\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$); (VI) Contraindicación médica para su inclusión en un programa de ejercicios; (VII) diabetes con niveles de glucosa en sangre no controlados; (VIII) hipertensión mal controlada: presión arterial en reposo $> 180/110 \text{ mmHg}$; (XIV) estenosis grave de la arteria coronaria principal izquierda ($> 50\%$ enfermedad significativa). (X) estenosis aórtica grave, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., miocardiopatía hipertrófica obstructiva) o disección aórtica (XI) hipertensión pulmonar grave; (XII) IC aguda y (XIII) cualquier intervención quirúrgica o médica planificada durante el período del estudio. Para más información acerca de los criterios de inclusión, se puede acceder mediante la página *clinicaltrials.gov*.

3.2. Valoraciones y procedimiento evaluación.

Se realizaron diferentes valoraciones en tres momentos temporales, antes del inicio de la intervención (semana 1), a mitad del programa (semana 8) y al finalizar la intervención (semana 15). Estas valoraciones incluyeron pruebas CPET, análisis de muestra sanguínea y valoraciones de la función cognitiva. En este trabajo, no se incluyó la valoración intermedia de la función cognitiva.

3.2.1. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Las CPET se realizaron bajo supervisión médica mediante un protocolo incremental en cicloergómetro (SanaBike 500 easy), con análisis de intercambio gaseoso. El protocolo fue de carácter máximo o limitado por síntomas, excluyéndose del estudio aquellos participantes que mostraron alteraciones electrocardiográficas durante la prueba.

La prueba se estructuró en cuatro fases: un periodo inicial de reposo de 5 minutos, seguido de un calentamiento de 3 minutos a una carga constante de 10 W. Posteriormente, se llevó a cabo una fase incremental cuya carga fue individualizada para cada participante, con el objetivo de alcanzar el agotamiento en un tiempo estimado de entre 10 y 12 minutos. Esta individualización se basó en la estimación previa del VO_2 pico en cicloergómetro, siguiendo los procedimientos descritos en la literatura para población sedentaria. Finalmente, se realizó una fase de recuperación activa de 5 minutos a 10 W (Keir et al., 2022).

El registro de variables fisiológicas se llevó a cabo mediante un analizador de gases (Metyzer 3B) para la medición del intercambio gaseoso, junto con monitorización electrocardiográfica continua mediante un sistema de 12 derivaciones (Norav PC-ECG 1200), aplicando filtros para minimizar posibles interferencias en la señal. Los parámetros ventilatorios fueron analizados mediante promedios en intervalos de 10 segundos utilizando software específico.

A partir de estas pruebas se determinaron la frecuencia cardíaca máxima (FC máx), el consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx) y los umbrales ventilatorios. Las variables obtenidas en dichas evaluaciones se utilizaron como referencia para la individualización del programa de entrenamiento, permitiendo establecer las intensidades de trabajo, monitorizar la respuesta fisiológica al ejercicio y ajustar de forma progresiva las cargas de entrenamiento a lo largo de la intervención.

3.2.2. Análisis de sangre.

En cuanto las muestras de sangre para el análisis de la variable BDNF, se obtuvieron por una enfermera cualificada mediante un catéter venoso permanente colocado en la vena antecubital o en una vena dorsal de la mano, inmediatamente antes de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET). Las muestras se recogieron en tubos con gel separador, se mantuvieron a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente, se centrifugaron a 1 000 revoluciones durante 15 minutos. El suero resultante se extrajo, se fraccionó y se almacenó a -80°C hasta su análisis por lotes. Las concentraciones séricas de BDNF se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA) utilizando el kit Human/Mouse BDNF DuoSet ELISA (Cat. No. DY248; R&D Systems, Minneapolis, MN, EE. UU.), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

3.2.3. Función cognitiva

La evaluación de la función cognitiva se diseñó para monitorizar funciones específicas que se ven afectadas en pacientes con CI, como la memoria episódica, la atención selectiva y la velocidad de procesamiento.

Para la evaluación de la memoria declarativa, se empleó el *Auditory Verbal Learning Test (RAVL-T)*, que consiste en presentar una lista de 15 palabras no relacionadas entre sí, a lo largo de cinco ensayos de aprendizaje inmediato, seguidos de una tarea de interferencia y evaluaciones de recuerdo a los 20 minutos y a las 24h (Alviarez-Schulze et al., 2022). Para la evaluación de la atención selectiva y el control inhibitorio se utilizó el *Stroop Test*, donde el participante debe identificar el color con el que está escrita la palabra, ignorando el contenido de esta. Se distinguen tres niveles: congruente (coinciden significado y color de la palabra), incongruente (color de la palabra y significado no coinciden) y neutral (donde se mide el tiempo de reacción en detectar colores que carecen de significado semántico). Se registran aciertos, errores y tiempo de reacción.

En cuanto a la evaluación de la memoria visoespacial, se valoró mediante el *Corsi Block-Tapping Test*, donde el participante debe reproducir secuencias de bloques en orden directo. Se diferencian varios niveles y la prueba finaliza cuando el participante se equivoca dos veces en el mismo nivel de la prueba. (Jaeger, 2018)

El procedimiento de empleo e intervención se estructura en diferentes fases para crónico del ejercicio físico en la función cognitiva. En primer lugar, se realizó la entrevista inicial (basal), donde se incluyeron los test *RAVL-T*, *Corsi* y *Stroop* para establecer el punto de partida cognitivo de los participantes. Posteriormente, las valoraciones se repiten en hitos temporales específicos, en la semana 1 (Pre) y semana 15 (Post), coincidiendo con las pruebas CPET en el programa de entrenamiento de 12 semanas.

3.3. Programa de entrenamiento

Los participantes seleccionados para el estudio fueron citados en la Universidad Miguel Hernández de Elche, donde se llevaron a cabo los diferentes procedimientos. Todos los participantes de cada grupo realizaron de forma común cinco minutos de calentamiento y vuelta a la calma, donde la intensidad se prescribió de manera individualizada basándose en umbrales ventilatorios. Por otro lado, para asegurar la homogeneidad entre grupos, se procedió a realizar una igualación del gasto calórico a través de la potencia (W) y la FC. De esta manera, todos los participantes consumieron en sus entrenamientos un gasto calórico similar. Todos los participantes realizaron el entrenamiento en cicloergómetro.

Los pacientes que correspondieron al grupo experimental de entrenamiento S-HIIT, realizaron de dos a cuatro series de 4 repeticiones de 1 minuto al 50% entre segundo umbral ventilatorio (VT2) y potencia máxima. Realizaron periodos de recuperación activa de 1 y 3 minutos por debajo del primer umbral ventilatorio (potencia al 10%, por debajo de VT1) entre repeticiones y series, respectivamente. El tiempo total de alta intensidad osciló entre 8 y 16 minutos.

Los pacientes asignados al grupo de entrenamiento L-HIIT, realizaron de dos a cuatro series de ejercicio de alta intensidad de 4 minutos por encima del segundo umbral ventilatorio (el 60-70% entre VT2 y potencia máxima), separadas por periodos de recuperación activa de 4 minutos por debajo del primer umbral ventilatorio (por debajo del 40% de VO₂ máx). El tiempo total de alta intensidad osciló entre 8 y 16 minutos.

Los pacientes que correspondan al grupo experimental de entrenamiento MIT, realizaron sesiones entre VT1 y VT2 (50% de la potencia entre umbrales), sin periodos de recuperación (pedaleo continuo). La duración se ajustó dependiendo del gasto calórico estimado de los grupos HIIT para cada bloque.

Durante las sesiones, la intensidad del ejercicio fue monitorizada de forma continua mediante el registro de la frecuencia cardíaca, asegurando el cumplimiento de la carga prescrita. Asimismo, se recogió la percepción subjetiva del esfuerzo (RPE) al finalizar cada sesión, con el fin de complementar el control interno de la carga. De manera adicional, se controló la respuesta hemodinámica de los participantes mediante la medición de la presión arterial en reposo previo y durante la fase de recuperación post-ejercicio, garantizando la seguridad y adecuada tolerancia al esfuerzo.

Todas las sesiones de cada grupo de intervención fueron supervisadas y se les pidió a los pacientes que eviten realizar ejercicio adicional, permitiéndose realizar actividad física adicional (por ejemplo, marcha ligera).

3.4. Estimación y cálculo gasto energético

Para igualar el gasto calórico entre grupos, primero estimamos la demanda energética del HIIT para ajustar la duración de las sesiones del grupo MIT. Posteriormente, calculamos el gasto energético real de cada paciente a partir del tiempo transcurrido en las diferentes zonas de frecuencia cardíaca (ligera, moderada y alta). Este cálculo final se dividió en cuatro bloques de tres semanas, coincidiendo con los cambios en la prescripción del ejercicio, tanto

en volumen (bloque 2 y 4) como en intensidad (bloque 3). También se registró el porcentaje de tiempo en zonas (ligera, moderada y alta) y el tiempo total (minutos)

3.5. Análisis de datos

Las variables nominales se describieron mediante frecuencias y porcentajes, y las continuas con medias y desviaciones estándar. Además, se calculó el cambio medio y su desviación típica para las variables de resultado.



4. BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez-Schulze, V., Cattaneo, G., Pachón-García, C., Solana-Sánchez, J., Tormos, J. M., Pascual-Leone, A., & Bartrés-Faz, D. (2022). Validation and Normative Data of the Spanish Version of the Rey Auditory Verbal Learning Test and Associated Long-Term Forgetting Measures in Middle-Aged Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.809019>
- Blessey, R. (1985). Epidemiology, risk factors, and pathophysiology of ischemic heart disease. *Physical Therapy*, 65(12), 1796-1805. <https://doi.org/10.1093/ptj/65.12.1796>
- Clayton, Z. S., Kehmeier, M. N., Rosenberry, R., Larson, E. A., Debray, A., Cheng, S., & Moreau, K. L. (2025). Arteries and Hearts in Motion: Sex Differences in Exercise-Mediated Protection Against Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Current atherosclerosis reports*, 27(1), 56. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01300-3>
- Deckers, K., Schievink, S. H. J., Rodriguez, M. M. F., van Oostenbrugge, R. J., van Boxtel, M. P. J., Verhey, F. R. J., & Köhler, S. (2017). Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 12(9), e0184244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184244>
- Jaeger, J. (2018). Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38(5), 513-519. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000941>
- Johansen, M. C., Ye, W., Gross, A., Gottesman, R. F., Han, D., Whitney, R., Briceño, E. M., Giordani, B. J., Shore, S., Elkind, M. S. V., Manly, J. J., Sacco, R. L., Fohner, A., Griswold, M., Psaty, B. M., Sidney, S., Sussman, J., Yaffe, K., Moran, A. E., ... Levine, D. A. (2023). Association Between Acute Myocardial Infarction and Cognition. *JAMA Neurology*, 80(7), 723-731. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1331>
- Ni, R. S. S., Mohamed Raffi, H. Q., & Dong, Y. (2023). The pathophysiology of cognitive impairment in individuals with heart failure: A systematic review. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1181979. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1181979>
- Omole, J. G., Okon, I. A., Udom, G. J., Aziakpono, O. M., Agbana, R. D., Aturamu, A., Niwamanya, N., Oritsemuelebi, B., Etukudo, E. M., & Yemitan, O. K. (2025). Neurophysiological mechanisms underlying cardiovascular adaptations to exercise: A narrative review. *Physiological Reports*, 13(13), e70439. <https://doi.org/10.14814/phy2.70439>
- Peroni, B. B., & Goñi, V. D. (2020). Efectos del entrenamiento aeróbico y de fuerza combinados vs entrenamiento aeróbico sobre capacidad aeróbica y fuerza muscular en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias. *Revista Ciencias de la Actividad Física*, 21(1), 1-17.
- Severino, P., D'Amato, A., Pucci, M., Infusino, F., Adamo, F., Birtolo, L. I., Netti, L., Montefusco, G., Chimenti, C., Lavalle, C., Maestrini, V., Mancone, M., Chilian, W. M., & Fedele, F. (2020). Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8118. <https://doi.org/10.3390/ijms21218118>
- Tsukada, Y., Nishiyama, Y., Kishimoto, M., Nago, T., Harada, H., Niiyama, H., Katoh, A., Matsuse, H., & Kai, H. (2024). Low serum brain-derived neurotrophic factor may predict poor response to

cardiac rehabilitation in patients with cardiovascular disease. *PLOS ONE*, 19(2), e0298223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298223>

Zou, J., & Hao, S. (2024). A potential research target for cardiac rehabilitation: Brain-derived neurotrophic factor. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11, 1348645. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1348645>

Ballesta García, I., Rubio Arias, J. Á., Ramos Campo, D. J., Martínez González-Moro, I., C Carrasco Poyatos, M. (2019). High-intensity Interval Training Dosage for Heart Failure and Coronary Artery Disease Cardiac Rehabilitation. A Systematic Review and Meta-analysis. *Revista Española De Cardiología*, 72(3), 233-243. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.02.015>

Keir, D. A., Iannetta, D., Mattioni Maturana, F., Kowalchuk, J. M., C Murias, J. M. (2022). Identification of Non-Invasive Exercise Thresholds: Methods, Strategies, and an Online App. *Sports Medicine*, 52(2), 237-255. <https://doi.org/10.1007/s40279-021-01581-z>

Kenneally, L. F., Marín, J. M. S., Clemente, J. C. L., De La Hoz Marañón, L., Soler, J. M. M., Rocamora, A. M., Ruiz, N. S., Pérez, I. H., Baladzhayeva, S., Barrios, A. G., Rubio, A. L., De Salzar, C. L.-M. O., López, D. M., Riquelme, C. Y., C Payá, V. C. (2024). 6108-11. EFECTO AGUDO DEL EJERCICIO AERÓBICO SOBRE LOS NIVELES DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA. *Revista Española de Cardiología*, 77, 230-232. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(25\)00282-9](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(25)00282-9)

Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M., C Meeusen, R. (2010). Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: A systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Medicine*, 40(9), 765-801. <https://doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000>

Maroofi, A., Bagheri Rouch, A., Naderi, N., C Damirchi, A. (2022). Effects of two different exercise paradigms on cardiac function, BDNF-TrkB expression, and myocardial protection in the presence and absence of Western diet. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculture*, 40, 101022. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101022>

Mielniczek, M., C Aune, T. K. (2024). The Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) on Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels (BDNF): A Systematic Review. *Brain Sciences*, 15(1), 34. <https://doi.org/10.3390/brainsci15010034>

Nascimento, C. M. C., Pereira, J. R., Pires de Andrade, L., Garuffi, M., Ayan, C., Kerr, D. S., Talib, L. L., Cominetti, M. R., C Stella, F. (2015). Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different bdnf Val66Met genotypes. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 43(1), 81-91. <https://doi.org/10.3233/JAD-140576>

Omole, J. G., Okon, I. A., Udom, G. J., Aziakpono, O. M., Agbana, R. D., Aturamu, A., Niwamanya, N., Oritsemuelebi, B., Etukudo, E. M., C Yemitan, O. K. (2025). Neurophysiological mechanisms underlying cardiovascular adaptations to exercise: A narrative review. *Physiological Reports*, 13(13), e70439. <https://doi.org/10.14814/phy2.70439>

Pineda-García, A. D., Lara-Vargas, J. A., Ku-González, A., Lastra-Silva, V. J., Arteaga, R., C Pineda-Juárez, J. A. (2021). Safety and improvement in exercise tolerance with interval training vs moderate-intensity continuous training in heart disease patient of very high

cardiovascular risk. *Archivos De Cardiologia De Mexico*, 51(2), 178-185.
<https://doi.org/10.24875/ACM.20000071>

- Renfree, A., Martin, L., Micklewright, D., C St Clair Gibson, A. (2014). Application of decision-making theory to the regulation of muscular work rate during self-paced competitive endurance activity. *Sports Medicine*, 44(2), 147-158. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0107-0>
- Rentería, I., García-Suárez, P. C., Martínez-Corona, D. O., Moncada-Jiménez, J., Plaisance, E. P., C Jiménez-Maldonado, A. (2020). Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women. *European Journal of Sport Science*, 20(4), 516-524. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1650120>
- Sanders, L. M. J., Hortobágyi, T., la Bastide-van Gemert, S., van der Zee, E. A., C van Heuvelen, M. J. G. (2019). Dose-response relationship between exercise and cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 14(1), e0210036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210036>
- Saucedo Marquez, C. M., Vanaudenaerde, B., Troosters, T., C Wenderoth, N. (2015). High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *Journal of Applied Physiology*, 115(12), 1363-1373. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00126.2015>
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., C Otto, M. W. (2015). A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, c0, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003>
- Wu, Q., Niu, X., Zhang, Y., Song, J., C Chi, A. (2023). A Comparative Study of Inhibition Function between High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training in Healthy People: A Systematic Review with Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(4), 2859. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042859>
- Zou, J., C Hao, S. (2024). A potential research target for cardiac rehabilitation: Brain-derived neurotrophic factor. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 11, 1348645. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1348645>