



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

**EFECTO MODULADOR DE LA ACTIVIDAD FÍSICA  
SOBRE EL BDNF EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE.**

**REVISIÓN DE REVISIONES.**

**Trabajo Final de Grado**

**Grado en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte**

**Curso académico: 2023 – 2024**

**Alumna: Yurena Tomás Núñez**

**Tutor académico: Francisco David Barbado Murillo**

## ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>Método.....</b>	<b>7</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>8</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>12</b>
<b>Limitaciones.....</b>	<b>12</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>13</b>
<b>Propuesta práctica.....</b>	<b>13</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>14</b>

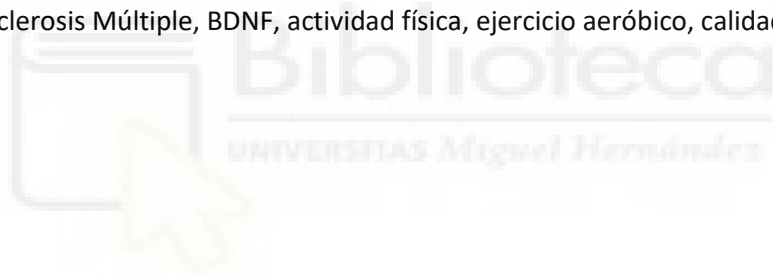
## RESUMEN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo. El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) juega un papel crucial en la plasticidad neuronal y la supervivencia celular, siendo su desregulación un factor implicado en la patogénesis de la EM. La actividad física ha emergido como una estrategia terapéutica no farmacológica prometedora para modular los niveles de BDNF y mejorar la calidad de vida en pacientes con EM.

Esta revisión bibliográfica sistemática explora los efectos de la actividad física sobre el BDNF en personas con EM. Se analizan los diferentes tipos de actividad física que han demostrado aumentar los niveles de BDNF, así como aquellos que no presentan cambios significativos. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de PubMed, SportDiscus y ScienceDirect de los que se incluyeron un total de 5 artículos.

Los hallazgos sugieren que la actividad física regular, especialmente el ejercicio aeróbico de intensidad moderada, puede ser una herramienta eficaz para aumentar los niveles de BDNF y mejorar la calidad de vida en personas con EM. Se requieren más investigaciones para determinar los mecanismos subyacentes a los efectos del BDNF y optimizar las intervenciones de actividad física en esta población.

**Palabras clave:** Esclerosis Múltiple, BDNF, actividad física, ejercicio aeróbico, calidad de vida.





## INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica, idiopática, desmielinizante, inflamatoria y es la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes tras los accidentes de tráfico (Oreja-Guevara et al., 2013). La prevalencia en España consta entre 80 y 180 casos por 100.000 habitantes, siendo el sexo femenino el más afectado (Pérez-Carmona et al., 2019). Habitualmente la enfermedad comienza entre los 20 y 40 años y es la causa más frecuente de discapacidad no traumática en adultos jóvenes, disminuyendo la empleabilidad y productividad de esta población (Meca-Lallana et al., 2023).

La enfermedad puede evolucionar de distintas formas. La más frecuente incluye brotes y periodos de estabilidad, pasando después en muchos casos a desarrollarse de forma progresiva y continuada. Es menos frecuente que desde el inicio se desarrolle progresivamente. La EM puede llegar a provocar la dependencia. La discapacidad en esta enfermedad se mide de manera estructurada mediante el registro de actividades de la vida diaria, tanto básicas (ABVD) como instrumentales (AIVD). Las personas con dicha enfermedad sufren un paulatino deterioro funcional relacionado con estas actividades (Bravo-González et al., 2019).

La clasificación de la EM fue establecida por Lublin en 1996 y revisada en 2013. De esta manera, la clasificación cuenta con diferentes fenotipos:

- Síndrome clínico aislado (SCA): Describe un primer evento clínico de por lo menos 24 horas de duración, muy sugestivo de enfermedad desmielinizante del SNC, que aún no cumple con el criterio de EM.
- Síndrome radiológico aislado (SRA): Corresponde al hallazgo incidental por resonancia magnética en ausencia de signos o síntomas clínicos.
- Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente (EMRR): Caracterizado por periodos alternos de brote y remisiones, con recuperación parcial o total y sin aparente progresión de la enfermedad.
- Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP): Se caracteriza por una progresión gradual después de haber tenido curso recurrente-remitente.
- Esclerosis múltiple primaria progresiva: Se caracteriza por empeoramiento progresivo de la disfunción neurológica desde el inicio de la enfermedad, sin recaídas ni remisiones iniciales (Damián Dueñas, 2023).

Usualmente, la magnitud de la discapacidad o la afectación causada por la enfermedad se evalúa utilizando la escala "Expanded Disability Status Scale" (EDSS), la cual analiza la capacidad funcional del paciente en el análisis de ocho sistemas funcionales distintos: función piramidal, cerebelosa, tronco cerebral, cognitiva, sensitiva, visual, intestinal y vesical (Kurtzke, 1983).

El deterioro ocasionado en la transmisión neuronal y, con ello, alteraciones en las funciones cerebrales originan gran cantidad de signos y síntomas como son la fatiga, el dolor, la espasticidad, la disfunción vesical, el déficit cognitivo, el deterioro del equilibrio y la movilidad, entre otros. Su etiología se desconoce por el momento, pero se sugiere que tanto los factores genéticos como los ambientales mantienen una estrecha relación con el inicio y desarrollo de la enfermedad, ya que se postula que promueven la infiltración de células inmunitarias que afecta a la mielina y con ello favorece el proceso inflamatorio, la gliosis y el declive neuronal (Arteaga Noriega et al., 2020).

El bienestar es una prioridad en personas con EM. La actividad física y el ejercicio tienen un rol fundamental a la hora de contrarrestar los síntomas motores de la enfermedad, ayudando a preservar la movilidad funcional, y por tanto la calidad de vida, de las personas con EM. Además, se ha demostrado que participar en programas de esta índole puede proporcionar beneficios a nivel inmunológico. En la actualidad, se consideran válidas diferentes modalidades de ejercicios para

mejorar la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, la efectividad de cada uno de ellos varía según la necesidad (síntomas presentados por cada paciente) y preferencia individual (Kalb et al., 2020). Si bien existe consenso de que el ejercicio físico tiene un rol en prevención terciaria (tratamiento de síntomas), siendo en general recomendado como terapia para aliviar síntomas motores como la fatiga, la debilidad muscular, los déficits de equilibrio, etc.,. No queda claro si juega un rol como modulador del curso de la enfermedad. Diversos estudios en otras poblaciones han demostrado que el ejercicio es una herramienta eficaz para contrarrestar procesos neurodegenerativos, como la pérdida de memoria relacionada con el envejecimiento (Erickson et al., 2011). El BDNF, es una proteína esencial (Coelho et al., 2013) que se exhibe en mayor grado de expresión en el cerebro sintetizándose durante el ejercicio (Reichardt, 2006) y con su aumento puede ser beneficioso por su factor neuroprotector, su involucración en la plasticidad simpática y la modulación de la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso (Karimi et al., 2022).

Tras lo expuesto anteriormente, el objetivo de esta revisión sistemática consiste en analizar los resultados obtenidos en estudios que analicen los efectos de programas de ejercicio físico sobre BDNF en pacientes con EM y qué tipo de ejercicio es el más indicado para que esto ocurra. Por otro lado, otro objetivo que se quiere abordar es, ¿se tiene en cuenta el tipo de EM según su puntuación en la escala EDSS? ¿La respuesta al ejercicio es la misma en cada situación? Y para finalizar, otra pregunta fundamental, ¿qué duración en tiempo y volumen es la ideal para encontrar respuesta?



## MÉTODO

Para llevar a cabo la presente revisión bibliográfica, se han analizado los artículos publicados acerca de los efectos de la actividad física sobre el BDNF en personas con esclerosis múltiple. La búsqueda se desarrolló mediante artículos publicados en bases de datos científicas, concretamente en PubMed, SportDiscus y ScienceDirect.

Con el propósito analizar la información, se procedió a clasificar los distintos artículos en función de su relevancia y relación directa con el tema en cuestión. Aquellos que no abordaban aspectos fundamentales fueron excluidos del análisis.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Independientemente de la base de datos se han utilizado los mismos criterios de inclusión y exclusión de artículos.

#### **Criterios de inclusión**

- Los artículos seleccionados deben ser revisiones bibliográficas.
- Deben ser artículos que combinen la actividad física con EM y BDNF.

#### **Criterios de exclusión**

- Se rechazan los artículos que no sea revisiones bibliográficas.
- Se rechazan los artículos que no combinen la actividad física con EM y BDNF.

No se han tenido en cuenta lo siguientes aspectos para la inclusión o exclusión de los artículos:

- La edad de los participantes en los diferentes artículos.
- El sexo de los participantes.
- El tipo de Esclerosis múltiple.

## RESULTADOS

En una primera búsqueda, para centrarnos en el tema concreto, el filtro principal se centró tanto en el título como en el abstract utilizando palabras clave como “BDNF”, “exercise” y “Sclerosis multiple” donde se encontraron 101 artículos. Para afinar la búsqueda, se aplicaron filtros más específicos, siendo solo cogidos los artículos publicados entre 2014 – 2024, reduciendo así el resultado a un total de 64 artículos. De este total se descartaron aquellos que no tenían posibilidad de acceso, reduciendo así la muestra a un total de 19 artículos y finalmente, descartando aquellos que no eran revisiones, quedando 16 artículos.

Con el propósito de analizar la información, se procedió a clasificar los distintos artículos en función de su relevancia y relación directa con el tema en cuestión.

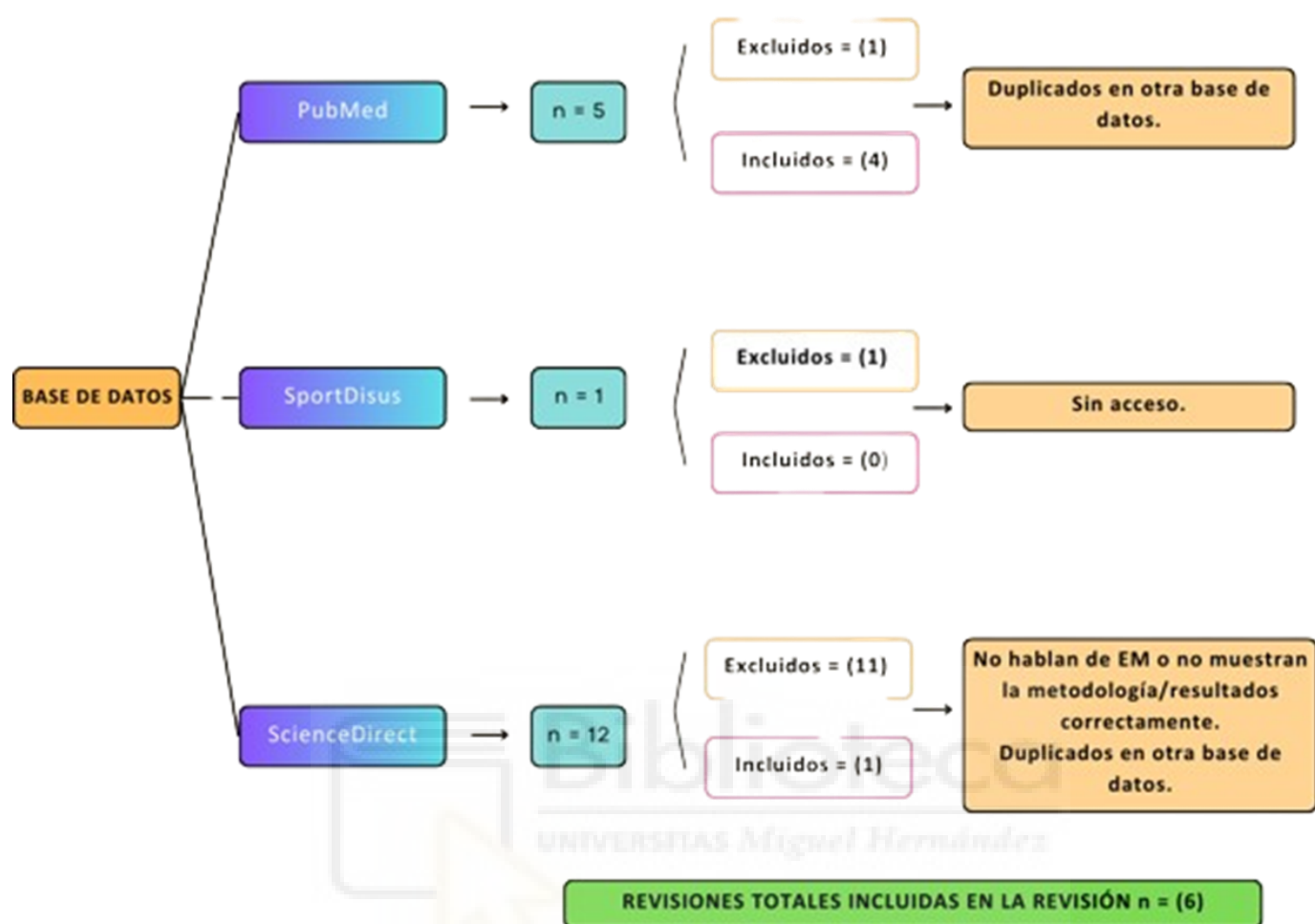
Tabla 1. Revisiones obtenidas y seleccionadas a través de diferentes búsquedas en la base de datos distintas plataformas.

PLATAFORMA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	REVISIONES OBTENIDAS	REVISIONES SELECCIONADAS
PubMed	“Scleroris Multiple” AND “BDNF” AND “Exercise.”	5	4
SportDiscus	“Scleroris Multiple” AND “BDNF” AND “Exercise.”	1	0
ScienceDirect	“Scleroris Multiple” AND “BDNF” AND “Exercise.”	12	1

Figura 1. Diagrama de flujo.







REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**Tabla 1.** Características de las revisiones obtenidas en la búsqueda sistemática

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	TIPO EM	TIPO DE EJERCICIO	MEDIDAS	RESPUESTA BDNF	RESULTADOS BDNF
Ruiz-González et al (2021)	RCT	No específica.	Ejercicio de resistencia, ejercicios aeróbicos, combinados y Tai-chi.	Muestras de plasma pre y post ejercicio.	↑ Ejercicio aeróbico y combinado. ↑ ↑ Ejercicio de resistencia.	Se encontró un aumento significativo de los niveles de BDNF en ejercicio de resistencia, además de un aumento en ejercicio aeróbico y combinado.
Hortobágyi et al. (2022)	RCT	No específica.	Ejercicio de resistencia y ejercicios aeróbicos.	Muestras de plasma de post ejercicio.	↑ ↑ Ejercicio de alta intensidad.	Concluye con un aumento significativo en ejercicios de alta intensidad.
Diechmann et al. (2021)	RCT + CT	No específica.	Ejercicios de resistencia, entrenamiento aeróbico y de combinación de entrenamiento mixto y pilates.	Muestras de plasma y suero pre y post ejercicio.	↑ ↑ Ejercicios aeróbicos.	Aumento significativo en ejercicios aeróbicos.
Najafi et al. (2022)	RCTs	RRMS, PPMS, SPMS.	Entrenamiento bicicleta ergométrica, acuático y resistencia aeróbica.	Muestras de suero sanguíneo pre y post intervención.	↑ ↑ Cicloergómetro y bicicleta acuática. → Ergómetro y fitness.	Aumento significativo en bicicleta acuática, mientras que los ejercicios de ergómetro y fitness se mantienen sin cambios significativos.
Christopher et al. (2017)	Estudios experimentales y observacionales	No específica.	Ejercicio aeróbico a corto y largo plazo.	Muestras de suero pre y post ejercicio.	↑ ↑ Ejercicio aeróbico. ↑ / → Episodio aeróbico corto plazo.	Aumento significativo en ejercicios aeróbicos a largo plazo, mientras que no se concluyen cambios sobre el ejercicio aeróbico a corto plazo.

Muestra RCT: Ensayos aleatorizados controlados, CT: Ensayos controlados no aleatorizados, RCTs: Ensayos clínicos aleatorizados. RRMS: Recidivante-remitente, PPMS: Esclerosis múltiple progresiva primaria, SPMS: Esclerosis múltiple progresiva secundaria. Cambio significativo: ↑ ↑ Aumento significativo de los niveles de BDNF. ↑ Aumento de los niveles de BDNF, pero sin cambios significativos. → Sin cambios en los niveles de BDNF

## DISCUSIÓN

Tras la revisión sistemática de estas revisiones bibliográficas se sugiere que el ejercicio aeróbico puede aumentar los niveles de BDNF en personas con EM u otras enfermedades neurodegenerativas en comparación con terapia nula.

En 4 de las 6 revisiones mencionadas anteriormente encontramos que el ejercicio aeróbico conduce a un aumento del BDNF, mientras que en 2 de ellas se mantiene sin cambios, esto puede ser debido a la diferencia de frecuencia, intensidad y volumen de entrenamiento dadas en los diferentes estudios escogidos. Siguiendo dicha comparación, se encuentra que aquellos con un aumento significativo se trata de programas de ejercicio alargados en el tiempo durante, al menos, 5 semanas con una frecuencia de 3 a 4 días en semana, por lo que se puede considerar que, para conseguir establecer cambios, los programas de ejercicio deben mantenerse en el tiempo con alta frecuencia y una intensidad mayor al 60% del VO2MAX.

Además, contrastando los artículos revisados, se muestra la falta de diferenciación entre los diferentes tipos de EM o el nivel de afectación según la EDSS, por ello, no podríamos saber si las conclusiones sacadas anteriormente podrían ser válidas para pacientes en cualquier estadio de la enfermedad. No podemos conocer la respuesta individualizada en cada paciente, por lo que no podemos asegurar que la respuesta del BDNF frente al ejercicio sea igual o parecida en todos los subtipos de EM. Lo que sí se menciona en algunos estudios es que la respuesta del BDNF se muestra mayor en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la EM o el párkinson frente a pacientes sin ningún tipo de patología, por lo que se podría considerar que el ejercicio conlleva a una mejora en mayor o menor grado del BDNF y, por tanto, una mejora en la neuroprotección y plasticidad en este tipo de pacientes.

Se considera importante no solo el tipo de ejercicio si no la intensidad y duración pueden influir en la regulación positiva del BDNF, dejando un amplio campo abierto a la investigación para ser más heterogéneos a la hora de realizar comparaciones entre los distintos tipos de ejercicio. Lo que sí nos queda claro es que el ejercicio regular podría ser un gran aliado para la mejora y aumento del BDNF.

## LIMITACIONES

Entre las limitaciones de los estudios encontramos que el BDNF no es un medidor directo de la integridad neuronal, por ello no podemos determinar si los cambios en el BDNF producen cambios en los biomarcadores de integridad de SNC como puede ser la proteína básica de mielina.

Por otro lado, la heterogeneidad en los protocolos de ejercicio y su duración, así como a las diferencias significativas en las poblaciones de estudio en cuanto al estadio de la enfermedad en la que se halla el paciente, puesto que la mayoría de los estudios no especifica el tipo de EM, lo que limita la extrapolación de los resultados en los distintos subtipos de EM.

Estas limitaciones resaltan la necesidad de abordar de manera más específica y rigurosa la calidad y la generalización de los resultados en el campo de la EM y el ejercicio.

## **CONCLUSIÓN**

En resumen, el ejercicio durante el tratamiento de la EM supone un aumento en los niveles de BDNF, lo cual puede suponer un aumento de la neuroprotección y con ello, jugar un rol en el enlentecimiento de la progresión de la enfermedad. Las modalidades de ejercicio más favorables para la estimulación del BDNF en la EM son el entrenamiento aeróbico a largo plazo y el entrenamiento de alta intensidad, aunque hacen falta más estudios de alta calidad para confirmar los resultados de esta revisión.

## **PROPUESTA DE INTERVENCIÓN**

Basándonos en los resultados de la revisión y el análisis exhaustivo de la literatura científica, se plantea que la práctica de ejercicio aeróbico puede influir en el incremento de BDNF en el cerebro, lo cual podría traducirse en una mejora significativa en los mecanismos de neuroprotección, contribuyendo a atenuar la progresión de la enfermedad y sus manifestaciones sintomáticas, sin implicar su total desaparición. La mayoría de los estudios revisados presentan una duración promedio de 5 a 12 semanas, resaltando la importancia de llevar a cabo investigaciones a largo plazo para profundizar en esta área de estudio. Así mismo, esta duración brinda a los profesionales la oportunidad de supervisar de cerca a los participantes y adaptar el programa según las necesidades individuales y el nivel de cada paciente.

Además, se sugiere una frecuencia semanal de 3 a 4 sesiones, cada una de ellas con una duración de 30 a 60 minutos. Esta recomendación se fundamenta en la evidencia empírica, la cual indica que dicha frecuencia y duración de las sesiones han demostrado producir beneficios en los resultados revisados.

Finalmente, con el propósito de verificar los resultados obtenidos en el programa, se ejecutará un proceso de evaluación compuesto por tres fases: pre-intervención, intervención y post-intervención.

## REFERENCIAS

- Bravo-González, F., & Álvarez-Roldán, A. (2019). Esclerosis múltiple, pérdida de funcionalidad y género. *Gaceta Sanitaria*, 33(2), 177-184.
- Coelho, F. G. D. M., Gobbi, S., Andreatto, C. A. A., Corazza, D. I., Pedroso, R. V., & Santos-Galduróz, R. F. (2013). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A systematic review of experimental studies in the elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 56(1), 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.06.003>
- Dueñas, D. D. (2023). Clasificación de las formas de esclerosis múltiple. *Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría*, 51(2), 52-53.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Kalb, R., Brown, T. R., Coote, S., Costello, K., Dalgas, U., Garmon, E., Giesser, B., Halper, J., Karpatkin, H., Keller, J., Ng, A. V., Pilutti, L. A., Rohrig, A., Van Asch, P., Zackowski, K., & Motl, R. W. (2020). Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(12), 1459–1469. <https://doi.org/10.1177/1352458520915629>
- Karimi, N., et al. (2022). Exercise-induced increase in blood-based brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of exercise intervention trials. *PLoS One*, 17(3), e0264557.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1444.
- Meca Lallana, J. E., Martínez Yelamos, S., Eichau Madueño, S., Llana, M. Á., Martín Martínez, J. M., Peña Martínez, J., Meca Lallana, V., Alonso Torres, A. M., Moral Torres, E., Río Izquierdo, J., Calles, C., Arés Luque, A., Ramió Torrentà, L., Marzo Solá, M. E., Prieto, J. M., Martínez Gines, M. L., Arroyo, R., Otano Martínez, M. Á., Brieva Ruiz, L., Gómez Gutiérrez, M., Rodríguez-Antigüedad Zarranz, A., Sánchez-Seco, M. P., Costa-Frossard França, L., Hernández-Pérez, M. A., Landete Pascual, L., González Platas, M., & Oreja Guevara, C. (2024). Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el tratamiento de la esclerosis múltiple y manejo holístico

del paciente 2023. *Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología*, 39(2), 196–208.

Noriega, A. A., Álvarez, E. A. C., Álvarez, J. F. C., & Vagas, J. A. G. (2020). Tratamiento sintomatológico de la esclerosis múltiple. *AVFT—Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 39(2).

Oreja-Guevara, C., Montalban, X., de Andrés, C., Casanova-Estruch, B., Muñoz-García, D., García, I., & Fernández, Ó. (2013). Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*, 57(8), 359-373.

Pérez-Carmona, N., Fernández-Jover, E., & Sempere, A. P. (2019). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol*, 69(1), 32-38.

