



**Universitat de les  
Illes Balears**

Universidad de las Islas Baleares

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

¿Puede el ejercicio físico aeróbico reducir el deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer? Grado de enfermería.

Melina Monleón Pacheco

**Grado de Enfermería**

Año académico: 2018-2019

DNI del alumno: 43213952B

Trabajo tutelado por: Miquel Bennassar.  
Departamento de enfermería y fisioterapia.

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Palabras clave del trabajo:

*Alzheimer's disease, cognitive dysfunction, cognition, exercise, aerobic exercise.*

## **1-RESUMEN:**

**-Introducción:** Actualmente hay alrededor de 47 millones de personas que padecen Alzheimer y la cifra va en continuo aumento, siendo el principal tipo de demencia entre la población mundial, y situándose en la quinta causa de muerte en personas mayores de 65 años. El ejercicio físico aeróbico podría atenuar los problemas motores, aumentar la formación de nuevas neuronas y enlentecer el deterioro cognitivo, la cual cosa ha incrementado el uso de terapias no farmacológicas encaminadas a mejorar la calidad de vida de dichos pacientes.

**-Objetivo:** conocer la eficacia que podría tener el ejercicio físico aeróbico sobre la función cognitiva y su deterioro en personas diagnosticadas de enfermedad de Alzheimer.

**-Material y métodos:** se ha realizado una revisión bibliográfica a partir de la búsqueda en diferentes bases de datos: Pubmed, Cinahl y Cochrane. Se utilizan los siguientes criterios de inclusión: personas con enfermedad de Alzheimer; sujetos sometidos a ejercicio aeróbico; artículos en inglés y español; mientras que los criterios de exclusión son: personas que no padezcan enfermedad de Alzheimer; otras terapias no farmacológicas que no sean de ejercicio aeróbico; otros idiomas diferentes al inglés y español.

**-Resultados:** se han obtenido un total de 24 artículos, entre los que se encuentran 7 ensayos controlados aleatorios, 6 estudios de casos y controles, 4 revisiones bibliográficas, 3 meta-análisis, 2 estudios de cohorte y 2 estudios piloto.

**-Conclusión:** Los hallazgos sugieren que el ejercicio físico aeróbico puede retrasar el deterioro de la función cognitiva que se produce en personas con enfermedad de Alzheimer, presentándose como una efectiva alternativa no farmacológica para mejorar la función cognitiva. No obstante, faltan estudios para determinar el verdadero papel y mecanismos que el ejercicio aeróbico tiene sobre la cognición.

**-Palabras clave:** *Alzheimer's disease, cognitive dysfunction, cognition, exercise, aerobic exercise.*

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
JUSTIFICACIÓN TEMA.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA.....	8
• CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIÓN.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17
ANEXOS.....	21

## **-JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO:**

He decidido centrar mi trabajo en las personas diagnosticadas de Alzheimer ya que actualmente en la sociedad la esperanza de vida y la disminución de la mortalidad de las personas está en continuo crecimiento, siendo la población anciana la que está en mayor índice de crecimiento debido a los avances realizados en medicina. Tal como indicó la OMS en 2015, se estima que la cifra de personas que padezcan un tipo de demencia será de 75,6 millones en 2030, cifra que irá en aumento, ya que la enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más común entre la población y tiene un impacto muy importante sobre la persona diagnosticada, sus familiares y cuidadores, ya que afecta tanto a nivel físico, social, psicológico y económico, tratándose de una prioridad de salud pública. A pesar de los avances realizados, se trata de una enfermedad que no tiene cura, cuyos tratamientos existentes únicamente ralentizan el proceso y para la cual no existe un tratamiento farmacológico que sea efectivo, por este motivo considero muy importante evaluar las medidas no farmacológicas y terapéuticas existentes, centrándome en este caso únicamente en el ejercicio físico aeróbico, que pueden reducir o retrasar el deterioro cognitivo, mejorando así su calidad de vida y prolongando su autonomía, en la medida de lo posible.

## **-INTRODUCCIÓN:**

La población mundial está envejeciendo a un ritmo muy elevado, acompañado por un incremento de las patologías relacionadas con la edad, tales como la demencia y la enfermedad de Alzheimer (1). Dicha enfermedad es un trastorno neurodegenerativo, progresivo e irreversible caracterizado por el deterioro cognitivo (2), el cual se entiende por una reducción del rendimiento de, al menos, una de las capacidades mentales o intelectuales siguientes: memoria, orientación, pensamiento, lenguaje, capacidad de juicio y razonamiento, capacidad para el cálculo y la habilidad constructiva, capacidad de aprendizaje, función ejecutiva y habilidad visuoespacial (3). Además, dicha enfermedad incluye amnesia, apraxia, agnosia, afasias y el deterioramiento de la función ejecutiva (2) así como la presencia de marañas neurofibrilares, placas seniles, pérdida específica de neuronas y de sinapsis neuronal (4).

-Principales etapas de la enfermedad de Alzheimer (5,6):

- Etapa temprana o leve: suelen padecer episodios esporádicos de pérdida de memoria, que podrían incluir olvidos de palabras familiares o de la ubicación de objetos cotidianos (5) Presentando también problemas de concentración (1).
- Etapa moderada: se trata de la etapa más duradera de la enfermedad y donde más daño cerebral se presenta. En esta etapa se agregan afasias, apraxias y elementos del síndrome de Gerstmann y la persona puede experimentar una dificultad a la hora de expresar sus sentimientos y emociones y a la hora de realizar actividades cotidianas, a causa de la progresión del daño cerebral (5,6).
- Etapa grave: se trata de la etapa final de la enfermedad. En este punto pierden la capacidad para llevar a cabo una conversación coherente y realizar determinados movimientos (6). En esta etapa la pérdida de memoria está muy avanzada y las habilidades cognitivas muy dañadas. La dependencia y la inactividad son prácticamente totales (7).

Se trata de la causa más común de demencia, contribuyendo a un 60-70% de los casos (8) y a partir de los 65 años de edad el riesgo de padecer dicho trastorno neurocognitivo se duplica cada cinco años (9,10). De hecho se trata de un problema de salud epidémico (11) que afecta a más de 25 millones de personas en todo el mundo (12) siendo la

prevalencia de demencia en 2010 de 36 millones en el mundo, proyectándose 115 millones de casos para el año 2050 (13).

Los dos rasgos patológicos característicos para diagnosticarla son los depósitos de placas extracelulares del péptido  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) y las marañas neurofibrilares de la proteína Tau hiperfosforilada. Los depósitos de la proteína Tau hiperfosforilada se presentan en otros trastornos neurodegenerativos donde no se encuentran las placas amiloides, por lo tanto, la presencia de estas placas, compuestas en su mayoría de la forma altamente insoluble de  $A\beta$  en el parénquima del cerebro son un requisito para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (4).

Constituye uno de los problemas socio-sanitarios y económicos más preocupantes en los sistemas de salud de los países desarrollados (14).

En España, el coste por paciente diagnosticado de Alzheimer se encuentra entre 27.000 y 37.000 euros anuales. El 80% de las personas con dicha enfermedad es atendido y cuidado por sus familiares, los cuales asumen de media el 87% del coste del total. Además, se calcula que esta tipología de pacientes precisa de unas 70 horas de cuidados a la semana, aproximadamente, lo cual implica que el impacto de la demencia en la familia y/o cuidadores sea muy alto, con una sobrecarga muy importante. El cuidado de las personas con demencia produce además un mayor nivel de estrés que el de otras enfermedades crónicas generadoras de discapacidad, estando presente en más de un 75% de los cuidadores. Por otra parte, un 54,4% de los cuidadores ven afectada su productividad laboral. Por estos y otros motivos, se suele producir una importante reducción de la calidad de vida del cuidador (9,10).

Un enfoque no farmacológico potencial para mejorar los síntomas producidos por la enfermedad de Alzheimer es el ejercicio aeróbico, el cual hace referencia a aquellas actividades que mejoran el consumo de oxígeno por el cuerpo a través del uso intencionado y rítmico de ciertos músculos durante un periodo de tiempo prolongado (15). La OMS recomienda la práctica de ejercicio físico como un estilo de vida para mejorar la salud en los adultos, con mejoras en la función cognitiva y cambios neurofisiológicos positivos. Recomienda que los adultos de  $\geq 65$  realicen al menos 150 minutos/ semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada; 75 minutos/semana de ejercicio aeróbico de intensidad vigorosa o una combinación de ambos, recomendando

que el ejercicio aeróbico sea la modalidad primaria de ejercicio para maximizar la función cognitiva (11).

Así, dicha revisión bibliográfica se centra en responder a la siguiente pregunta: ¿Puede el ejercicio físico aeróbico reducir el deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer?

### **-OBJETIVOS:**

#### **-Objetivo general:**

- Analizar si la práctica de ejercicio físico aeróbico regular (>150 minutos/semana) puede reducir el deterioro cognitivo en personas que padecen Enfermedad de Alzheimer.

#### **-Objetivos específicos:**

- Valorar si el ejercicio aeróbico tiene el mismo efecto en la función cognitiva en función del género de los sujetos.
- Determinar si la intensidad del ejercicio aeróbico (leve, moderado, intenso), influye en la cognición de las personas con enfermedad de Alzheimer.

## **-METODOLOGIA:**

Se realiza búsqueda bibliográfica consultando en las siguientes bases de datos: Pubmed, Cinahl y Cochrane. Se seleccionan las palabras clave y se utiliza Decs (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Mesh para transformarlas en descriptores (Tabla 1) e iniciar la estrategia de búsqueda bibliográfica (Tabla 2), seleccionando un total de 24 artículos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

### **-Tabla 1. Descriptores utilizados para la búsqueda bibliográfica:**

PALABRA CLAVE	DECS	MESH
Enfermedad de Alzheimer	Enfermedad Alzheimer	Alzheimer's disease
Disfunción cognitiva	Disfunción cognitiva	Cognitive dysfunction
Función cognitiva	Cognición	Cognition
Ejercicio aeróbico	Ejercicio	Aerobic exercise
Ejercicio	Ejercicio	Exercise

### **-Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica:**

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	LÍMITES	RESULTADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
<b><u>Mesh-Pubmed</u></b> ("Alzheimer Disease"[Mesh] AND ("Cognition"[Mesh] OR "Cognitive Dysfunction"[Mesh])) AND ("Exercise"[Mesh] OR "Aerobic exercise")	No límites establecidos	122	52
<b><u>Cinhal</u></b> "Alzheimer's disease" AND ("Cognition" OR "Cognitive	No límites establecidos	38	21



function”) AND “Aerobic exercise”			
<b><u>Cochrane</u></b> (“Alzheimer’s disease” AND “Cognitive function” ) AND “Aerobic exercise”	No límites establecidos	40	15

**-Criterios de inclusión:**

- Personas con enfermedad de Alzheimer.
- Cualquier intensidad de ejercicio aeróbico como única intervención o parte de un programa de ejercicios integral.
- Artículos en español o inglés.

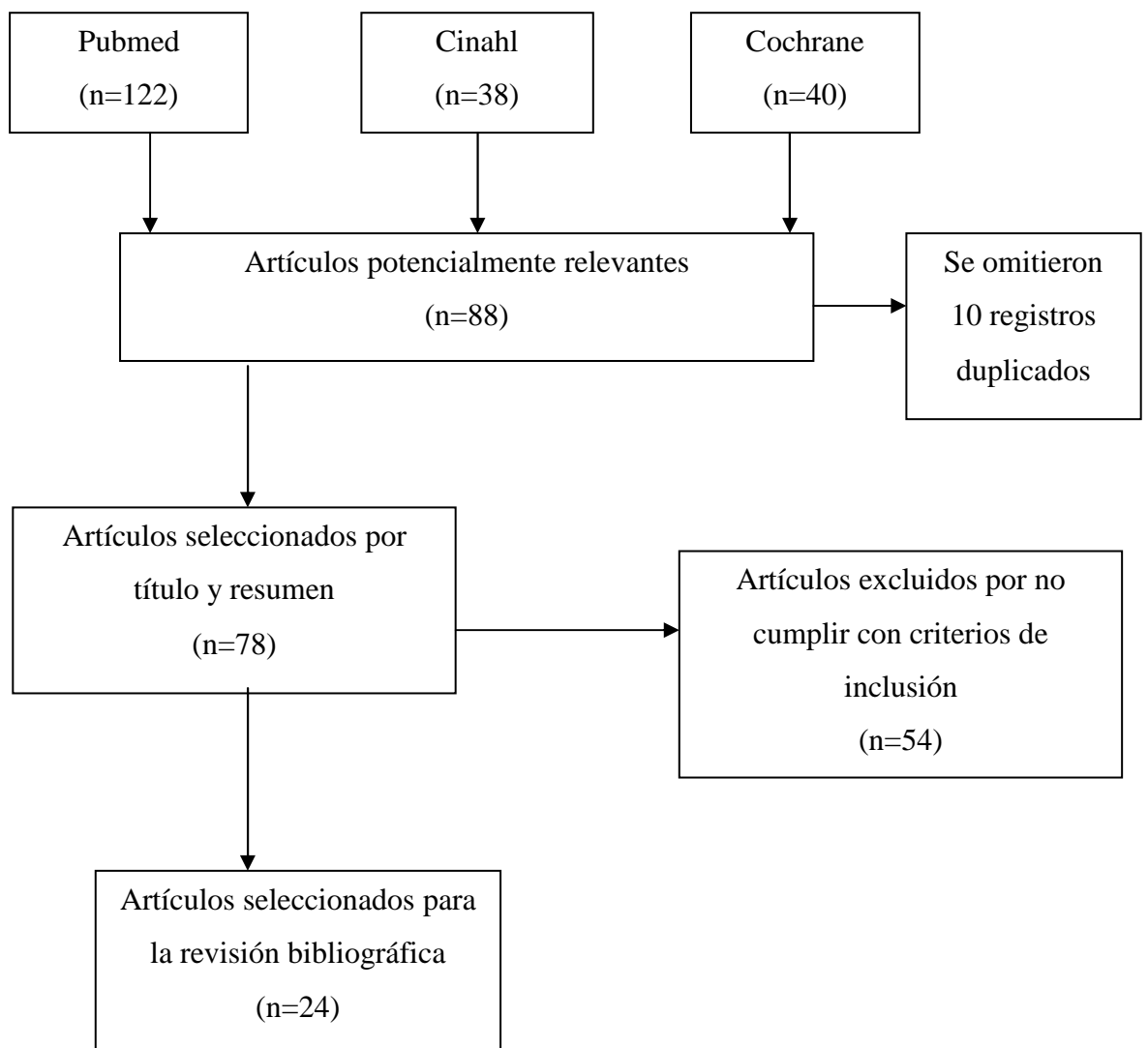
**-Criterios de exclusión:**

- Personas que no padezcan enfermedad de Alzheimer.
- Otras terapias no farmacológicas que no incluyan intervención de ejercicio aeróbico.
- Artículos que estén en cualquier otro idioma que no sea español o inglés.

## **-RESULTADOS:**

Tras realizar la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos, se seleccionan un total de 24 artículos basados en los criterios de inclusión y exclusión, como se puede observar en el flujograma (**Figura 1**). Entre los artículos seleccionados encontramos 7 ensayos controlados aleatorios, 6 estudios de casos y controles, 4 revisiones literarias, 3 meta-análisis, 2 estudios de cohortes y 2 estudios piloto. En el **ANEXO 1** se refleja una tabla que incluye los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica, mostrando título del artículo, autor, año de publicación, tipo de estudio, nivel de evidencia que presenta y objetivo principal.

**-Figura 1. Flujograma de búsqueda y proceso de selección de estudios incluidos.**



## **-DISCUSIÓN:**

Dicha revisión bibliográfica indica la viabilidad del ejercicio físico aeróbico en personas mayores con enfermedad de Alzheimer y la evidencia emergente de los impactos positivos del ejercicio aeróbico sobre la función cognitiva y sus dimensiones, la aptitud física, el rendimiento físico, las limitaciones de las actividades básicas de la vida diaria y los síntomas psicológicos y conductuales, así como una mejora sobre la neuroplasticidad.

Existe controversia entre los autores a la hora de las escalas utilizadas para valorar la función cognitiva, ya que algunos autores consideran que el “Mini Mental State Examination” (MMSE) (**ANEXO 2**) es la más efectiva para valorar si existe deterioro cognitivo (7,16–23), mientras que otros autores indican que la más efectiva es la “Alzheimer Disease Assessment Scale-cognitive” (Adas-cog) (**ANEXO 2**). (2,12,24–27).

Diferentes artículos revisaron el efecto del ejercicio aeróbico sobre la función ejecutiva (19,26,27), coincidiendo los tres estudios en que una intervención de ejercicio aeróbico de intensidad moderada mejora significativamente la función ejecutiva en personas con enfermedad de Alzheimer, indicando que el ejercicio aeróbico regular podría ayudar a detener el deterioro de la función ejecutiva en la enfermedad de Alzheimer e indicando que el “Executive Interview-25” (Exit-25) es particularmente una de las medidas más óptimas y aplicable al uso clínico por parte de enfermería puesto que es fácil y rápida de aprender y aplicar para valorar la función ejecutiva (27). En cuanto a la cognición global, el curso natural de disminución del Adas-cog durante 6 meses entre los adultos mayores con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada es de 3.2 puntos (28) mientras que los participantes del estudio mostraron una disminución del Adas-cog de tan solo 1.4 puntos, lo cual apoya los efectos terapéuticos potenciales del ejercicio aeróbico regular en la disminución de la función ejecutiva y por tanto de la cognición global en personas con enfermedad de Alzheimer (27).

Respecto a la combinación del ejercicio aeróbico con otros tipos de ejercicio, los tres autores van en la misma dirección (19,20,24). Un meta-análisis valoró la eficacia del ejercicio aeróbico, comparándolo con un entrenamiento combinado de ejercicio

aeróbico y de resistencia. El grupo sometido a entrenamiento aeróbico mostró un efecto favorable en la función cognitiva, sin embargo, el grupo de entrenamiento combinado experimentó una disminución de la función cognitiva. Lo que concluye que el ejercicio aeróbico por sí solo es más efectivo para reducir el deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer, ya que el grupo sometido a ejercicio aeróbico tuvo una mejora en la función cognitiva 3 veces mayor que el grupo sometido a entrenamiento combinado de aeróbico y resistencia (20). Dos estudios también valoraron la efectividad de una intervención de ejercicio multiresistente combinado con ejercicio aeróbico y tampoco se mostraron diferencias en la función cognitiva, ni la calidad de vida respecto al inicio de la intervención (24), ni en la función ejecutiva (19). Concluyendo los tres autores que el ejercicio físico aeróbico por sí solo es más efectivo que su combinación con otro tipo de ejercicio para producir efectos beneficiosos en las funciones cognitivas.

Las intervenciones más utilizadas por los autores son el ciclismo (2,26,29) y la caminata (16,21,30,31), ya que son aquellos ejercicios aeróbicos más recomendados para las personas mayores de 65 años (7,11).

Son varios los autores que asocian el efecto de una intervención de ciclismo sobre la función cognitiva en personas con enfermedad de Alzheimer (2,26,29). Algunos autores indican que la intervención de ciclismo produce un aumento significativo en las puntuaciones del MMSE y Adas-cog, lo cual significa una mejoría de la cognición global, el estado mental y la calidad de vida, mientras que el grupo que no llevó a cabo una intervención de ejercicio aeróbico experimentó una disminución significativa del MMSE, produciéndose además un aumento significativo de la apolipoproteína Apo-A1 a los tres meses de intervención aeróbica (2) y varios estudios han demostrado que una disminución de Apo -A1 se asocia con la gravedad de la enfermedad de Alzheimer (4), así como un aumento del hipocampo (29) y un aumento de los niveles plasmáticos del Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), cuya disminución contribuye a proporcionar aún más deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (32). Una intervención de ciclismo de 5 a 12 semanas produjo una mejoría en las puntuaciones del MMSE, ya que previamente a la intervención era de 16.3 y post-intervención de 19.8 (33). Sin embargo otro estudio no experimentó cambios significativos en la cognición, observando una disminución en la cognición global medida por el MMSE y el Adas-cog tras seis meses de intervención aunque sí que demostró que el ejercicio aeróbico mejoró

significativamente los síntomas de depresión en personas con enfermedad de Alzheimer (26).

En cuanto a los autores que valoraron el efecto de una intervención de caminata existen controversias (16,21,30,31). No se obtuvieron cambios estadísticamente significativos, aunque sí que se produjo una mejoría en los sujetos sometidos a caminata, concluyendo que la caminata en personas con enfermedad de Alzheimer puede estabilizar las disfunciones cognitivas y mejorar el rendimiento para realizar las actividades básicas de la vida diaria (21), demostrando que la memoria está fuertemente asociada con la actividad física llevada a cabo, la cual mejora aunque no se obtuvieron cambios estadísticamente significativos entre los grupos (16,30). Sin embargo, un estudio que comparó dos tipos de ratones, con una intervención de correr en una rueda a una intensidad leve, determinó que el tipo de ratón APP/PS1, el cual tenía enfermedad de Alzheimer, no mejoró las habilidades de memoria después del ejercicio y no mostró cambios en la onda theta del electrocorticograma después del ejercicio, sin embargo, el otro tipo de ratón sí que obtuvo mejoras en la memoria tras la intervención de ejercicio (31).

La intensidad a la que se lleva a cabo el ejercicio aeróbico (leve, moderada, vigorosa) y el género de los sujetos son dos factores que se deben tener en cuenta (12).

Prácticamente todos los autores coinciden en que la intensidad de ejercicio aeróbico moderada es la más idónea y recomendada para las personas de >65 años, para producir beneficios en las funciones cognitivas, retrasando así el deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer (1,2,12,15–17,19,20,22,29), considerándose la intensidad moderada aquella que requiere aproximadamente 3-6 equivalentes metabólicos requiriendo un esfuerzo moderado, que acelera de forma perceptible el ritmo cardíaco (11). En contraposición, un estudio obtuvo mejores puntuaciones a nivel cognitivo en el grupo que caminaba a una intensidad lenta, que el grupo que lo hacía a intensidad moderada (30). Otro estudio recomendó que tanto el ejercicio a intensidad moderada como vigorosa tiene efectos beneficiosos en la enfermedad de Alzheimer (13). Un meta-análisis determinó que el ejercicio aeróbico tiene beneficios para la enfermedad de Alzheimer, independientemente del tipo de ejercicio llevado a cabo, la intensidad y la frecuencia (7).

En cuanto al género, la mayoría de autores coinciden en que no es un factor influyente en la reducción o no del deterioro cognitivo con la práctica de ejercicio y por este motivo forman los grupos de intervención conjuntamente, sin diferenciar entre sexos (2,16–19,22,24,26,29,34). Sin embargo, un estudio caso-control demostró mejores resultados en el grupo de mujeres que en el de hombres, concluyendo que el sexo femenino es un factor protector del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (30). Otro estudio demostró que el género de los participantes podría influir en la reducción o no del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, considerando así a la mujer como un predictor de resultados positivos. Una revisión sistemática mostró que los estudios con mayor porcentaje de mujeres demostraron mejores resultados y beneficios en las funciones ejecutivas, pero ninguna diferencia significativa en cuanto a sexos en la memoria episódica, las funciones visuoespaciales, la fluidez de las palabras y del lenguaje y la velocidad de procesamiento (12), del mismo modo, un ensayo clínico aleatorizado también mostró mejores resultados del sexo femenino únicamente en las funciones ejecutivas, en comparación con el grupo formado por varones (35). Un estudio determinó que las mujeres tenían mejores puntuaciones en las pruebas que analizaban el nivel cognitivo, como el MMSE, y especialmente en la memoria, además de demostrar que las mujeres presentaron una media más alta del nivel de BDNF en plasma (36) cuya disminución se asocia con mayor alteración de las funciones cognitivas y por tanto con mayor riesgo de la enfermedad de Alzheimer (32) determinando que la diferencia entre ambos géneros puede deberse a la toma de hormonas sexuales, puesto que prácticamente todas las mujeres del estudio eran postmenopáusicas y tomaban hormonas (36). Sin embargo, un meta-análisis determinó que un grupo de 15 sujetos varones mejoraron las puntuaciones del MMSE con tres meses de intervención de ciclismo, siendo su puntuación de 19.4 y de 21.7 post-intervención (15). Así como otro estudio que determinó que los hombres que realizan ejercicio aeróbico presentan mayor beneficio de preservar la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer que las mujeres (1).

Por tanto, así como sí que se puede concluir que el tipo de intensidad más idónea para obtener beneficios en la función cognitiva y sus dimensiones en personas con enfermedad de Alzheimer es la intensidad moderada, se necesitan más estudios y experimentos para poder determinar si realmente existe una relación entre el género de

los participantes y la influencia de mejorar las funciones cognitivas en personas con enfermedad de Alzheimer.

## **-CONCLUSIÓN:**

El ejercicio aeróbico llevado a cabo a una intensidad moderada y de forma regular, presenta beneficios para las funciones cognitivas, especialmente en la función ejecutiva y la memoria de los sujetos con enfermedad de Alzheimer, enlenteciendo así el deterioro cognitivo que padecen.

No obstante, dicha revisión bibliográfica cuenta con la limitación que en la mayoría de estudios seleccionados las muestras de sujetos son muy reducidas para obtener resultados extrapolables. Además entre los diferentes estudios, existe variabilidad de escalas utilizadas para valorar la función cognitiva y sus dimensiones, puesto que algunos autores lo valoran con el MMSE y otros con el Adas-cog.

Por tanto, existe evidencia de que el ejercicio aeróbico mejora la cognición global y sus dimensiones, las funciones físicas y alivia los síntomas producidos por el Alzheimer, presentándose como una buena terapia no farmacológica para mejorar y reducir el deterioro cognitivo en personas que padecen enfermedad de Alzheimer, no obstante, el ejercicio aeróbico es un proceso complejo y múltiple que necesita más estudios básicos y clínicos para confirmar el papel y los mecanismos que presenta sobre la función cognitiva en la enfermedad de Alzheimer.



## **-BIBLIOGRAFÍA:**

1. Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies.
2. Yang S-Y, Shan C-L, Qing H, Wang W, Zhu Y, Yin M-M, et al. The Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Function of Alzheimer's Disease Patients. CNS Neurol Disord Drug Targets . 2015
3. Pérez Martínez VT. El deterioro cognitivo: una mirada previsor. Vol. 21, Revista Cubana de Medicina General Integral. 1999, Editorial Ciencias Médicas; 2005
4. Estrada Rodríguez AE, Chantal V, Signoret Z, De P, Agregación LA, Péptido D, et al. Papel de la agregación del péptido beta amiloide en la enfermedad de Alzheimer. 2017
5. Donoso A. La enfermedad de Alzheimer. Rev Chil Neuropsiquiatria. 2003 Nov;41:13–22.
6. Romano MF, Nissen MD, Del NM, Paredes H, Carlos A. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. 2007
7. Cai H, Li G, Hua S, Liu Y, Chen L. Effect of exercise on cognitive function in chronic disease patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials.
8. Sáenz de Pipaón I, Larumbe R. Neurodegenerative diseases programme. An Sist Sanit Navar. 2009 Apr 22.
9. C. Prieto Jurczynska, M. Eimil Ortiz, C. López de Silanes de Miguel M, Llanero Luque AVG. IMPACTO SOCIAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS . 2017
10. Villarejo Galende A, Eimil Ortiz M, Llamas Velasco S, Llanero Luque M, López de Silanes de Miguel C, Prieto Jurczynska C. Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Neurología. 2017
11. Organización Mundial de la Salud. Demencia. Una prioridad de Salud Pública. 2013.
12. Cui MY, Lin Y, Sheng JY, Zhang X, Cui RJ. Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease. Neural Plast. 2018

13. Henderson VW. Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric*. 2014 Dec 17
14. Atance Martínez JC, Yusta Izquierdo A, Grupeli Gardel BE. Costs study in Alzheimer's disease. *Rev Clin Esp*. 2004 Feb
15. Fang Yu. Guiding research and practice: a conceptual model for aerobic exercise training in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 May 23
16. Bai Y, Xu Y. MODERATE-INTENSITY AEROBIC EXERCISE IMPROVES COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE. *Alzheimer's Dement*. 2018 Jul.
17. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis*. 2016 Dec 10;50(2):443–53.
18. Hoffmann K, Frederiksen KS, Sobol NA, Beyer N, Vogel A, Simonsen AH, et al. Preserving cognition, quality of life, physical health and functional ability in Alzheimer's disease: the effect of physical exercise (ADEX trial): rationale and design. *Neuroepidemiology*. 2013;41(3–4):198–207.
19. Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, Kautiainen H, Raivio MM, Laakkonen M-L, et al. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Apr;64(4):731–8.
20. Panza GA, Taylor BA, MacDonald H V., Johnson BT, Zaleski AL, Livingston J, et al. Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *J Am Geriatr Soc*. 2018 Mar;66(3):487–95.
21. Venturelli M, Scarsini R, Schena F. Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 Aug 17;26(5):381–8.
22. Winchester J, Dick MB, Gillen D, Reed B, Miller B, Tinklenberg J, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013 Jan;56(1):96–103.
23. Yu F, Kolanowski A. Facilitating aerobic exercise training in older adults with Alzheimer's disease. *Geriatr Nurs*. 2009 Jul;30(4):250–9.
24. Borges-Machado F, Ribeiro Ó, Sampaio A, Marques-Aleixo I, Meireles J,

- Carvalho J. Feasibility and Impact of a Multicomponent Exercise Intervention in Patients With Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias*. 2019 Mar 9 ;34(2):95–103.
25. Yu F, Kolanowski AM, Strumpf NE, Eslinger PJ. Improving cognition and function through exercise intervention in Alzheimer's disease. *J Nurs Scholarsh an Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs*. 2006;38(4):358–65.
  26. Yu F, Nelson NW, Savik K, Wyman JF, Dysken M, Bronas UG. Affecting cognition and quality of life via aerobic exercise in Alzheimer's disease. *West J Nurs Res*. 2013 Jan 12;35(1):24–38.
  27. Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2018 Sep;13:1593–603.
  28. Winchester J, Dick MB, Gillen D, Reed B, Miller B, Tinklenberg J, et al. Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease (AD) across one year. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013 Jan ;56(1):96–103.
  29. Yu F, Bronas UG, Konety S, Nelson NW, Dysken M, Jack C, et al. Effects of aerobic exercise on cognition and hippocampal volume in Alzheimer's disease: study protocol of a randomized controlled trial (The FIT-AD trial). *Trials*. 2014 Oct 11;15(1):394.
  30. Tanigawa T, Takechi H, Arai H, Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T. Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Oct ;14(4):758–62.
  31. Miki Stein A, Munive V, Fernandez AM, Nuñez A, Torres Aleman I. Acute exercise does not modify brain activity and memory performance in APP/PS1 mice. Pellis S, editor. *PLoS One*. 2017 May 22;12(5):e0178247.
  32. Coelho FG de M, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda AV, Camarini R, et al. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014 Jan 24 ;39(2):401–8.
  33. Rolland Y, Rival L, Pillard F, Lafont C, Rivière D, Albarède J, et al. Feasibility [corrected] of regular physical exercise for patients with moderate to severe Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* . 2000;4(2):109–13.
  34. Cammisuli DM, Innocenti A, Fusi J, Franzoni F, Pruneti C. Aerobic exercise effects upon cognition in Alzheimer's Disease: A systematic review of

- randomized controlled trials. *Arch Ital Biol.* 2018;156(1-2):54-63.
35. Yu F, Leon AS, Bliss D, Dysken M, Savik K, Wyman JF. Aerobic training for older men with Alzheimer's disease: individual examples of progression. *Res Gerontol Nurs.* 2011 Oct 1;4(4):243-50.
  36. Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, Bruunsgaard H, Lakka TA, Kivipelto M, et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol Learn Mem.* 2008 Nov ;90(4):596-603.
  37. Miki Stein A, Munive V, Fernandez AM, Nuñez A, Torres Aleman I. Acute exercise does not modify brain activity and memory performance in APP/PS1 mice. Pellis S, editor. *PLoS One* . 2017 May 22 ;12(5):e0178247.

**-ANEXOS:**

**-ANEXO 1: Tipo de artículos seleccionados, nivel de evidencia y objetivo principal:**

TÍTULO	AUTOR	AÑO	TIPO DE ARTÍCULO	NIVEL EVIDENCIA	OBJETIVOS
Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease.	Coelho et al.	2014	Ensayo controlado aleatorio.	I	Valorar si el ejercicio aeróbico afecta al factor BDNF, el cual está implicado en la cognición, ya que su disminución contribuye al deterioro cognitivo en las personas con Alzheimer.
Acute exercise does not modify brain activity and memory performance in APP/PS1 mice	Stein et al.	2017	Estudio de cohorte.	II	Valorar si el ejercicio aeróbico presenta beneficios para la memoria y la actividad cerebral en un tipo específico de ratón, con enfermedad de Alzheimer.
Affecting cognition and quality of life via aerobic exercise in	Yu et al.	2013	Estudio piloto.	Sin nivel de evidencia	Examinar el efecto de un entrenamiento de ejercicios

Alzheimer's Disease.				científica.	aeróbicos durante un periodo de 6 meses, en sesiones de tres días a la semana, y todos los sujetos escogidos diagnosticados de Alzheimer y $\geq 60$ años.
BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women	Komulainen et al.	2008	Ensayo controlado aleatorio.	I	Evaluar la asociación entre los niveles de BDNF en plasma y la cognición en una muestra representativa de la población de hombres y mujeres ancianos.
Can exercise improve cognitive symptoms of Alzheimer's Disease?.	Panza et al.	2018	Meta-análisis.	I	Valorar si el ejercicio aeróbico influye en el deterioro cognitivo, en personas con enfermedad de Alzheimer.
Effect of exercise on cognitive function in chronic disease patients.	Cai et al.	2017	Meta-análisis y revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios.	I	Valorar el efecto del ejercicio, especialmente aeróbico, sobre la función cognitiva en pacientes con enfermedad crónica, como es el caso del Alzheimer.

Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.	Tanigawa et al.	2013	Estudio caso-control	II	Conocer los efectos del ejercicio aeróbico sobre la memoria en personas con enfermedad de Alzheimer.
Effects of a multicomponent exercise program in institutionalized elders with Alzheimer's disease.	Sampaio et al.	2019	Estudio caso-control.	II	Determinar si una intervención de entrenamiento multicomponente aeróbico, que incluye resistencia aeróbica y muscular, flexibilidad y ejercicios posturales, influye en la función cognitiva en personas con enfermedad de Alzheimer.
Effects of aerobic exercise on cognition and hippocampal volume in Alzheimer's disease.	Yu et al.	2014	Ensayo controlado aleatorio.	I	Investigar los efectos de una intervención de ciclismo, durante 6 meses en sujetos con enfermedad de Alzheimer y valorar así los efectos que tiene en la cognición y en el volumen del hipocampo.
Effects of Exercise on Cognition.	Öhman et al.	2016	Ensayo controlado aleatorio.	I	Analizar los efectos de una intervención de ejercicios

					durante 12 meses sobre la función cognitiva en personas con enfermedad de Alzheimer.
Executive Function: Responses to Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease.	Yu et al.	2018	Ensayo clínico.	I	Valorar si una intervención de ejercicio físico aeróbico produce modificaciones en la función ejecutiva en pacientes con Alzheimer, la cual forma parte de las funciones cognitivas.
Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease.	Cui et al.	2018	Estudio caso-control.	II	Valorar los efectos del ejercicio aeróbico sobre las funciones cognitivas en la enfermedad de Alzheimer.
Facilitating aerobic exercise training in older adults with Alzheimer's disease.	Yu et al.	2009	Revisión bibliográfica.	I	Valorar los beneficios que el ejercicio aeróbico supone para las personas diagnosticadas de Alzheimer.



Feasibility and impact of a multicomponent exercise intervention in patients with Alzheimer's disease.	Borges-Machado et al.	2019	Estudio piloto	Sin nivel de evidencia científica.	Evaluar el efecto que tiene un entrenamiento de intervenciones multicomponente sobre las funciones cognitivas en personas diagnosticadas de Alzheimer.
Guiding research and practice: a conceptual model for aerobic exercise training in Alzheimer's disease.	Fang Yu et al.	2011	Revisión bibliográfica.	I	Realizar una revisión literaria para elaborar una guía para guiar el entrenamiento aeróbico como tratamiento no farmacológico en personas con enfermedad de Alzheimer.
Impact of physical activity on cognitive decline, dementia and its subtypes.	Guure et al.	2017	Meta-análisis.	I	Conocer la relación existente entre el ejercicio físico aeróbico y su afectación al deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia.
Improving cognition and function through exercise intervention in Alzheimer's disease.	Yu et al.	2006	Revisión bibliográfica.	I	Analizar los efectos del ejercicio aeróbico sobre la función cognitiva y su potencial

					para promover las capacidades cognitivas y funcionales, en personas que padecen Alzheimer.
Moderate-intensity aerobic exercise improves cognitive function in patients with Alzheimer's disease.	Bai et al.	2018	Estudio caso-control.	II	Observar la eficacia de moderada intensidad del ejercicio aeróbico (programa de ejercicios de diseño propio) sobre la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer.
Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease.	Hoffmann et al.	2015	Ensayo controlado aleatorio.	I	Valorar los efectos de un programa de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada a alta en pacientes con diagnóstico de Alzheimer.
Preserving Cognition, Quality of Life, Physical Health and Functional Ability in Alzheimer's Disease.	Hoffmann et al.	2013	Ensayo controlado aleatorizado simple ciego.	I	Valorar si el ejercicio aeróbico es eficaz para mejorar la cognición y reducir la prevalencia de síntomas

					psiquiátricos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.
Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer.	Venturelli et al.	2011	Estudio caso-control.	II	Determinar si un programa de caminata puede reducir el deterioro cognitivo y funcional en personas con enfermedad de Alzheimer, mejorando la capacidad para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria.
The effects of aerobic exercise on cognitive function of Alzheimer Disease patients.	Yang et al.	2015	Estudio caso-control.	II	Evaluar la eficacia del ejercicio aeróbico de intensidad moderada e intensa sobre la función cognitiva de personas que padece enfermedad de Alzheimer.
Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease.	V.W. Henderson	2014	Revisión bibliográfica.	I	Abordar tres estrategias para reducir o prevenir el deterioro cognitivo en personas con enfermedad de Alzheimer, entre las que se encuentra el ejercicio

					aeróbico.
Walking stabilizes cognitive functioning in Alzheimer's disease across one year.	Winchester et al.	2013	Estudio cohorte.	II	Determinar si un programa de caminata mejora la función cognitiva global y el estado de ánimo en personas con enfermedad de Alzheimer y valorar su relación.

**-ANEXO 2: Principales escalas para valorar el deterioro cognitivo:**

➤ **Mini Mental State Examination (MMSE):**

PREGUNTAS Y EJERCICIOS PLANTEADOS	FUNCIONES COGNITIVAS
¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1	<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL (máx. 5)</b>
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1	<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL (máx. 5)</b>
<p>Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.</p> <p style="text-align: center;">Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)</p>	<b>Núm. de repeticiones necesarias FIJACIÓN RECUERDO inmediato (máx. 3)</b>
<p>Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés.</p> <p style="text-align: center;">30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)</p>	<b>ATENCIÓN CÁLCULO (máx. 5)</b>
<p>Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.</p> <p style="text-align: center;">Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)</p>	<b>RECUERDO DIFERIDO (máx. 3)</b>

<p><u>DENOMINACIÓN:</u> mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto? Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1.</p> <p><u>REPETICIÓN:</u> pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un trival había 5 perros") 0-1.</p> <p><u>ÓRDENES:</u> pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1.</p> <p><u>LECTURA:</u> escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1.</p> <p><u>ESCRITURA:</u> que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1.</p> <p><u>COPIA:</u> dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.</p>	<p><b>LENGUAJE (máx. 9)</b></p>
<p>➤ <b><u>Puntuaciones de referencia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 27 ó más: normal</li> <li>○ 24 ó menos: sospecha patológica</li> <li>○ 12-24: deterioro</li> <li>○ 9-12: demencia</li> </ul>	<p><b>PUNTUACIÓN TOTAL (máx. 30 puntos)</b></p>

➤ **Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-COG):**

**-NORMAS GENERALES:**

El test se inicia con una entrevista de unos 5-10 minutos de duración con el objetivo de evaluar diversos aspectos del lenguaje, tanto receptivo como expresivo. A continuación se procede a administrar la prueba de recuerdo de palabras. Las conductas no cognitivas se evalúan a partir de la información del paciente o de un informador fiable. La gradación de la escala de puntuación de 0-5 refleja el grado de gravedad de la disfunción. Una puntuación de 0 significa que no hay afectación en aquella tarea o bien que no está presente cierta conducta, sin embargo, una puntuación de 5 se reserva para el grado más grave de afectación o una falta frecuencia de ocurrencia de una conducta determinada. Una puntuación de 1 indica una muy leve presencia de una conducta o corresponde a una ejecución particular en una tarea. Puntuaciones de 2, 3 y 4 corresponden a los grados de leve, moderado y moderadamente grave.

**-EVALUACIÓN CONDUCTA COGNITIVA:**

**1-Recuerdo de palabras:** se presentan 10 palabras escritas en tarjetas independientes, cada 2 segundos, que el paciente tiene que leer en voz alta. Inmediatamente el paciente tiene que decir las que recuerda. Se repiten 3 intentos en total de lectura y de recuerdo. Las puntuaciones equivalen al número medio de palabras no recordadas en los 3 intentos, sumadas y divididas por los 3 intentos.

**2-Órdenes:** se evalúa la capacidad del paciente para realizar órdenes de uno a cinco pasos. Cada elemento subrayado representa un paso simple. Cada orden se puede repetir, en toda su extensión, una vez si es necesario. Cada orden se evalúa globalmente. Las puntuaciones corresponden a la orden de nivel más complejo que el paciente haya hecho correctamente.

**3-Denominación de objetos y dedos:** el paciente tiene que denominar los dedos de su mano dominante. Posteriormente tiene que denominar 12 objetos reales que el paciente no puede manipular presentados en orden aleatorio y que tienen diferente valor de frecuencia (alto, medio y bajo).

**4-Praxis constructiva:** se pide al paciente que haga la copia en una hoja de papel de 4 figuras geométricas que se le enseñarán. Se dice al paciente: ¿Ve esta figura? Pues haga una que se le parezca en esta hoja. Se permiten 2 intentos.

**5-Praxis ideatoria:** se le da al paciente una hoja de papel y un sobre. Se pide que utilice el sobre y el papel como si se enviara una carta a sí mismo. Tiene que poner el

papel doblado dentro del sobre, cerrarlo, escribir su dirección y poner el sello. Si olvida alguna parte se le repiten las instrucciones.

**6-Orientación:** preguntar al paciente sobre los siguientes aspectos: nombre completo, mes del año, día del mes, año, día de la semana, estación del año, lugar donde estamos y hora del día; se le da un punto por cada respuesta. Se admite la equivocación en un día para la fecha, una hora para la hora, nombre parcial para el lugar, error en una semana para la estación del año siguiente y de dos-tres semanas para la estación del año pasada.

**7-Reconocimiento de palabras:** el paciente tiene que leer en voz alta 12 palabras que se le presentan por escrito una detrás de la otra. Después se mezclan con 12 palabras nuevas, presentándose así 24 palabras y el paciente tiene que decir si esas palabras estaban o no anteriormente. Se aceptan como buenas respuestas las autocorrecciones espontáneas. Es importante que la respuesta del paciente sea sí o no. Contar el número de respuestas incorrectas en los tres intentos y hacer el promedio.

**8-Recuerdo de las instrucciones de la prueba de memoria:** se evalúa la capacidad del paciente para recordar las consignas de la prueba de reconocimiento. En cada intento de reconocimiento se le pregunta al paciente sobre las dos primeras palabras. Si el paciente falla al responder, significa que ha olvidado las instrucciones, por lo que se tienen que repetir las instrucciones. El procedimiento utilizado para la tercera palabra se repite para las palabras 4-24. Se puntúa cada vez que el paciente no recuerda la instrucción.

**9-Capacidad en el lenguaje hablado:** se evalúa globalmente la calidad del habla, claridad expresiva, es decir la dificultad en hacerse comprender. No se evalúa la cantidad.

**10-Comprensión del lenguaje hablado:** este ítem evalúa la capacidad del paciente para comprender el lenguaje. No se incluyen las respuestas a órdenes.

**11-Dificultad en encontrar las palabras adecuadas:** el paciente tiene dificultad en encontrar las palabras adecuadas durante el discurso teniendo en cuenta que este problema lo puede compensar con la utilización de circuloquios, frases explicativas o sinónimos. No incluir la prueba de denominación de dedos u objetos en esta puntuación.