



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

# **“INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN EL DETERIORO COGNITIVO Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER”**

## **“INFLUENCE OF PHYSICAL ACTIVITY ON COGNITIVE DECLINE AND ALZHEIMER’S DISEASE”**

Autor

**Rubén Inglán Montes**

Director

**Enrique Serrano Ostáriz**

Facultad de Medicina/ Departamento de Fisiatría y Enfermería

Año 2019

## ÍNDICE

Capítulos	Página
<b>RESUMEN/ ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>PALABRAS CLAVE/ KEYWORDS</b>	<b>4</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>4</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>DETERIORO COGNITIVO – ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>6</b>
<u>EDAD Y DETERIORO COGNITIVO</u>	<b>6</b>
<u>DCL: UN POTENCIAL PRECURSOR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</u>	<b>7</b>
<u>DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA EN CIFRAS</u>	<b>8</b>
<u>LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</u>	<b>10</b>
• Etiología	<b>10</b>
○ Factores genéticos	<b>10</b>
○ Factores metabólicos y no genéticos	<b>11</b>
• Anatomía patológica	<b>13</b>
• Etiopatogenia y fisiopatología	<b>13</b>
• Cuadro clínico	<b>14</b>
• Exploraciones complementarias	<b>14</b>
• Diagnóstico	<b>15</b>
• EA preclínica (EAP)	<b>15</b>
• Deterioro cognitivo ligero debido a EA (DCL-EA)	<b>15</b>
• Demencia debida a EA (DEA)	<b>15</b>
• Diagnóstico diferencial	<b>16</b>
• Pronóstico	<b>16</b>
• Tratamiento y profilaxis	<b>16</b>
<b>EVIDENCIAS EN RELACIÓN A LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER</b>	<b>17</b>
<u>INFLUENCIA DEL EJERCICIO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA EA</u>	<b>17</b>
• EF y plasticidad cerebral	<b>17</b>
• EF y atrofia cerebral	<b>17</b>
• EF y flujo sanguíneo cerebral	<b>18</b>
• EF como mediador neurobiológico	<b>18</b>
<u>PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO MEDIANTE ACTIVIDAD FÍSICA</u>	<b>19</b>
• AF y su efecto funcional, social y neuropsiquiátrico	<b>19</b>
• AF y volumen cerebral	<b>20</b>
• AF y funciones cognitivas	<b>21</b>
• AF y su influencia en el sueño	<b>22</b>
• AF y prevalencia de la enfermedad	<b>24</b>
<u>EFFECTO DEL EJERCICIO SOBRE EL CURSO Y EL PRONÓSTICO DE LA EA</u>	<b>25</b>
<u>ACTIVIDAD FÍSICA COMO TRATAMIENTO UNA VEZ INSTAURADA LA ENFERMEDAD</u>	<b>26</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>31</b>

## RESUMEN

El auge en la esperanza de vida, conlleva una sociedad más envejecida que trae de la mano una mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas. Dada la necesidad de frenar el actual aumento en la incidencia del deterioro cognitivo y Enfermedad de Alzheimer (EA) (50 millones de casos de demencia en todo el mundo, un trillón de dólares de gasto sanitario anual...), el objetivo del presente trabajo se basa en estudiar la posible prevención de la patología mediante la actividad física.

En lo que respecta a la fisiopatología de la EA, el ejercicio físico es un factor que influye mediante: remodelación de sinapsis neuronales y plasticidad del hipocampo, aumento del volumen cerebral, mejora del flujo sanguíneo cerebral, reducción del acúmulo de sustancia amiloide y mediación neurobiológica. La práctica de actividad física aeróbica regular tanto en la juventud como en etapas más avanzadas de la vida ha demostrado claros beneficios en: la función social y física, la cantidad y calidad del sueño, y funciones superiores como la atención, memoria, cálculo y función ejecutiva.

Los sujetos sedentarios presentan un riesgo incrementado de sufrir EA, presentándose la práctica de ejercicio físico regular como el factor modificable más efectivo en el que intervenir para contrarrestar el creciente incremento de casos de la enfermedad. Aquellas personas inactivas previamente a sufrir demencia, muestran un mayor número de comorbilidades médicas y unos tiempos de supervivencia menores.

El uso del ejercicio como posible método terapéutico una vez instaurada la EA genera gran controversia, en parte por el hecho de que un avanzado grado de severidad de la enfermedad influye negativamente en la magnitud del efecto.

## ABSTRACT

The increase in life expectancy entails a more aged society. Because of that, the incidence of neurodegenerative diseases doesn't stop expanding. Currently, we must brake suddenly the rise of cognitive decline and Alzheimer's Disease (AD) (50 million cases all around the world, a health care cost of one trillion dollars a year...). The objective of this work is to study the possibility of prevent the pathology by the realization of physical activity.

With respect to AD's pathophysiology, an influential factor is the implementation of physical exercise. It causes: reorganization of neuronal synapse and hippocampus plasticity; growth of brain volumen; improvement of cerebrovascular function; reduction of amyloid-beta accumulation; and neurobiological mediation. People who practice regular aerobic exercise in youth or even in the elderly have reported obtain earnings like: better social and physical function, better quality and quantity of sleep and improvement in attention, memory, calculation and executive function.

Sedentary people present higher risk of AD. The most effective intervention to counteract the increase of disease cases is to practice regular exercise. The patients who performed physical activity in previous years to the onset of the pathology present less number of comorbidities and longer time of survival.

Nevertheless, the use of aerobic exercise in AD treatment is controversial. In part, this scientific debate is caused by the fact that a higher severity of the pathology decrease the effect of physical activity.

## **PALABRAS CLAVE**

Actividad física, deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, prevención

## **KEYWORDS**

Physical activity, cognitive decline, Alzheimer's disease, prevention

## **GLOSARIO**

Ab	Amiloide beta
ADAS-cog	Escala para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer- cognición
AF	Actividad Física
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína Precursora de Amiloide beta
AVD	Actividades de la vida diaria
BDNF	Factor Neurotrófico derivado del cerebro
DCL	Deterioro Cognitivo Leve
DM	Diabetes Mellitus
EA	Enfermedad de Alzheimer
EF	Ejercicio Físico
EFr	Ejercicio Físico regular
GA	Grupo Activos
GC	Grupo Control
GMA	Grupo Muy Activos
GS	Grupo Sedentarios
IGF	Factor de Crecimiento Insulínico
LCR	Líquido Ceforraquídeo
MMSE	Mini Mental State Examination
NMDA	Ácido N Metil D Aspártico
NSQ	Núcleo Supraquiasmático
NTFs	Factores Neurotróficos
ONF	Ovillo Neurofibrilar
ONSe	Sintetasa endotelial de Óxido Nítrico
PASAT	Test Adición Serial Auditiva Pautada (Paced Auditory Serial Addition Test)
PCD	Pacientes con Demencia
RR	Riesgo Relativo
T@M	Test de alteración de Memoria
TMT	Test del trazo (Trail Making Test)
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

## JUSTIFICACIÓN

La mente humana, desde el inicio de los tiempos de nuestra especie, nos ha permitido diferenciarnos y colocarnos en un escalón superior a cualquier otra forma de vida que ha cohabitado nuestro planeta. Muchas han sido las disciplinas del saber que poco a poco se han adentrado en sus profundidades para ir desgranando las incógnitas que se albergan en nuestro sistema central.

Un gran compendio de tareas que nuestro cerebro es capaz de realizar se pueden englobar dentro del término conocimiento. Hace referencia tanto al pensamiento y la comprensión, así como a los diversos tipos de memoria e incluso a las emociones. Todo ello hace que cualquier intento de abordar temas relacionados, presente desde el principio una complejidad que resulta, cuanto menos, interesante.

Por desgracia, nuestra capacidad cognitiva no se mantiene impertérrita al paso del tiempo, sino que, quien más quien menos sufrirá un declive en las capacidades cerebrales. El conocer los factores que subyacen a este deterioro cognitivo, la influencia que tienen y la importancia de actuar sobre cada uno de ellos son líneas de investigación en las que la ciencia actual se encuentra inmersa, dando pie a numerosos trabajos.

Los países desarrollados están aumentando la esperanza de vida de manera exponencial, lo cual genera una sociedad más envejecida, acarreado consigo un riesgo aumentado de patologías neurodegenerativas que en gran parte se asocian a la edad. Para conseguir paliar estos devastadores efectos, se precisa de la puesta en marcha de programas de prevención.

Un estilo de vida sedentario conlleva que se potencie el deterioro funcional achacado al envejecimiento y a la disfunción de todos los aparatos y sistemas. Se ha encontrado relación entre la falta de realización de ejercicio físico y alteraciones como pueden ser disfunciones en el sistema inmune, trastornos del aparato locomotor, accidentes y lesiones, enfermedades pulmonares, metabólicas y neurológicas y algunos tipos de cáncer. (1) En contraposición, el ejercicio aeróbico practicado de manera regular se relaciona con la mejora de la función cognitiva, la función cardiorrespiratoria y la sensibilidad a la insulina. (2)

En lo que respecta a la enfermedad de Alzheimer, abundan las investigaciones para demostrar sus verdaderos causantes y saber cómo tratarla. Uno de los aspectos fundamentales, que cada vez se tiene en cuenta en mayor medida, es el hecho de que numerosos factores se presentan como peligrosos para sufrir la patología. Durante los últimos años, diferentes estudios han conseguido resultados significativos que apoyan nuestro propósito de otorgar al ejercicio físico el lugar que merece en la lucha frente al deterioro cognitivo. Hoy en día, cada vez son más los profesionales sanitarios que proponen la actividad física como manera de promover la calidad de vida y mantener el funcionamiento cognitivo de los pacientes. (3)

En esta línea, Catalán P., en su tesis doctoral "Influencia de la actividad física en la degeneración cognitiva (Enfermedad de Alzheimer): estudio genético APOE y mediante biomarcadores en población sana" defendida en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza investigó la influencia que podía tener el ejercicio físico realizado durante años en el posible deterioro de la capacidad cognitiva. El estudio se llevó a cabo dividiendo la muestra en

menores y mayores de 65 años. En dicho estudio se analizó también el tema agrupando la muestra según el nivel de actividad física (AF) practicada (sedentarios, activos y muy activos). Se analizaron las correlaciones entre la cantidad de AF y los biomarcadores de la enfermedad, así como con las posibles alteraciones cognitivas. (3)

El objetivo del presente trabajo se basa en una revisión y actualización bibliográfica de los avances científicos desde el año de publicación de la tesis doctoral a esta parte. La revisión se centrará fundamentalmente en qué medida la actividad física realizada podrá prevenir la degeneración cognitiva.

Asimismo, esta revisión pretenderá añadir nuevos enfoques dirigidos a distintos aspectos de la enfermedad como son su pronóstico y tratamiento. La investigación maneja la posibilidad de que la actividad física no sirva solo como método preventivo, sino que también pueda considerarse clave en términos de supervivencia de los pacientes e incluso poder ser utilizada como tratamiento una vez instaurada la patología.

En las siguientes páginas, antes de centrarnos en el aspecto fundamental del trabajo, se aporta una explicación detallada con el fin de facilitar al lector la información necesaria sobre el deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.

## **DETERIORO COGNITIVO – ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

### EDAD Y DETERIORO COGNITIVO (DC)

De igual manera que ocurre con otras funciones corporales, el envejecimiento fisiológicamente se relaciona con cierto deterioro en el rendimiento de la función cognitiva. Como demuestran diversos estudios, una vez entrados en la 5ª y 6ª décadas de la vida, bastantes personas comienzan a notar dificultades para el recuerdo de información nueva, evocación de palabras o nombres familiares. Una vez superados los 70 años, se aquejan en tal grado estos síntomas que se convierten en un motivo frecuente de consulta médica. (3)

Con el avance de la edad, el deterioro de la memoria y la cognición en sujetos sanos se explica, al menos en parte, por la degradación de proceso de plasticidad sináptica. A nivel celular, se puede observar la pérdida y/o cambio de la arborización dendrítica acompañado por una desaparición y/o modificación de las estructuras sinápticas. Las neuronas se someten a un lento descenso de su actividad metabólica; su tamaño medio disminuye y el flujo cerebral así como el metabolismo de glucosa decae. En los mamíferos, con el envejecimiento, la apoptosis neuronal afecta particularmente a áreas cerebrales como el neocórtex, el hipocampo y el cerebelo. La pérdida neuronal concierne especialmente a las neuronas cuyos axones están mielinizados. Además, el estrés crónico psicológico intenso y, más particularmente, la concentración de glucocorticoides que este induce, agrava el efecto del envejecimiento cerebral. Una exposición prolongada a niveles plasmáticos altos de cortisol daña las neuronas del hipocampo. Finalmente, el envejecimiento cerebral normal generalmente ocasiona una alteración de las vías dopaminérgicas que son esenciales para la actividad de las funciones ejecutivas. En sujetos sanos, los resultados del envejecimiento en las modificaciones estructurales cerebrales es lo que induce un declive en la función cognitiva. (4)

A lo largo del tiempo, diversos autores han lanzado una gran variedad de términos con pretensiones de lograr definir a los sujetos que muestran ese deterioro con el paso de los años, desde “olvido benigno asociado a la edad” hasta “olvido de la edad avanzada”, pasando por “alteración de la memoria asociada a la edad”, “deterioro cognitivo asociado al envejecimiento”, “deterioro cognitivo asociado a la edad”... Por todo ello, en su trabajo diario, tanto los investigadores como los clínicos se enfrentan a diferentes retos que deben ser capaces de dilucidar: los primeros, el llegar a conocer si el envejecimiento natural afecta a todos los sujetos por igual o si tiene efectos selectivos con distinta afectación según que subsistema neuronal se encuentre dañado en su mayoría; los segundos, el aplicar correctamente el método disponible más a mano, la evaluación neuropsicológica, para valorar si se encuentran ante un trastorno cognitivo leve achacable a la edad o una verdadera demencia incipiente.

Catalán objetivó en su tesis, al analizar mediante diversos test la función cognitiva únicamente teniendo en cuenta los dos grupos de edad, que existían claras distinciones a la hora de desenvolverse en ellos según la edad que tenían los sujetos.

Se pudo comprobar así, entre otras cosas, que las funciones cognitivas como la velocidad de procesamiento de la información, atención mantenida/dividida y cálculo decaen con la edad; los adultos mayores de 65 años realizaban peor estas tareas que los de edad comprendida entre 50 y 64 años. De igual manera se evidenciaban pérdidas para la memoria de evocación libre y memoria de evocación con pistas en el grupo de mayor edad. (3)

Al evaluar la velocidad de procesamiento visual de la información, velocidad psicomotora (TMTA) y función ejecutiva (TMTB) encontraron diferencias significativas entre sujetos de las dos cohortes edad. A medida que aumenta la edad empeora la velocidad de procesamiento visual de la información. (3)

La cohorte  $\leq 64$  años obtuvo mejor puntuación que la  $\geq 65$  años en la atención mantenida, la atención dividida, la velocidad de procesamiento de la información y el cálculo (mediante los Test PASAT1 y PASAT2), siendo las diferencias entre grupos significativas. Es decir, que a medida que aumenta la edad empeoraba la atención y el proceso de cálculo para el test PASAT 1. El grupo de mayor edad, consiguió un peor resultado en el test T@M, en el sub-test de memoria de evocación libre y en el test de memoria de evocación con pistas. El test T@M se presenta como un método útil para distinguir los estados de memoria en función del grupo de edad. (3)

#### DCL: UN POTENCIAL PRECURSOR DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La mayor parte de las personas que desarrollan demencia pasan por una etapa de transición denominada “deterioro cognitivo leve (DCL)”. Se trata de una condición en la cual el individuo tiene leves pero medibles cambios en sus habilidades de pensamiento que son perceptibles por la persona afectada y por sus familiares y amigos, pero que no afectan a las capacidades individuales de llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Aproximadamente entre el 15-20% de los mayores de 65 años tienen DCL. Las personas con DCL, en especial aquel involucrado en problemas de memoria, están más predispuestos a desarrollar EA y otras demencias que las personas sin DCL. Una revisión sistemática reciente de 32 estudios encontró

un porcentaje del 32% de individuos con DCL que desarrollaron EA en 5 años. De manera similar un metaanálisis previo de 41 estudios encontró entre los individuos con DCL, seguidos durante 5 o más años, un porcentaje del 38% desarrollaba demencia. (5)

Una vez demostrado que gran parte de los individuos con DCL terminan por padecer algún tipo de demencia, se investiga la búsqueda de algún tipo de prueba específica o biomarcador que la pueda predecir. Tratar a todos sin ningún filtro carece de rentabilidad alguna. Por lo tanto, habrá que diferenciar los que se mantendrán estables o incluso pueden revertir, así como los falsamente diagnosticados que se confunden con patologías como la depresión, o situaciones causadas por medicaciones y demás sustancias.

Ciertas investigaciones al respecto ya van dando sus frutos, apuntando hacia la clara necesidad de un abordaje multimodal como mejor manera de predecir la conversión del DCL a EA. Para ello, se necesitan de datos transversales en el punto de partida tanto demográficos como de estudios de neuroimagen y, a partir de ahí, usar los conocimientos sobre su actividad cognitiva y biomarcadores de LCR para dotar de la mayor precisión posible a las predicciones de progresión. (6)

#### DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA EN CIFRAS

La demencia es un síndrome adquirido en el que hay una disminución en la memoria y pensamiento suficiente como para interferir con el desempeño de las tareas o actividades cotidianas.

Aproximadamente 50 millones de personas en el mundo sufren demencia, una población de tamaño similar al de nuestro país o Corea del Sur. Unas 2/3 sufren Alzheimer; mientras que el resto demencia vascular, mixta, Lewy body o degeneración fronto temporal. Se prevé que la cifra aumente a unos 152 millones de personas en 2050, lo que es más que el tamaño de Rusia o Bangladesh. (7) La prevalencia en el viejo continente, según un metaanálisis de ocho estudios poblacionales europeos, se muestra en el 5,1%, más frecuente en mujeres (7,1% frente a 3,3%), y un incremento exponencial con la edad (0,97% para 65-74 años, 7,7% para 75-84 años y 22,5% para  $\geq 85$  años). (8) La Confederación Española de Alzheimer sitúa en la actualidad la cifra de personas enfermas en nuestro país en 1.200.000, lo que, combinado con los datos de la Fundación Alzheimer España conlleva una prevalencia de demencia por rangos de edad de: 4,2 % para la población entre 65 y 74 años, 12,5 % para la población de 75 a 84 años, 27,7 % para la población de más de 85 años y según el sexo de: 11,1 % en mujeres, 7,5 % en varones.

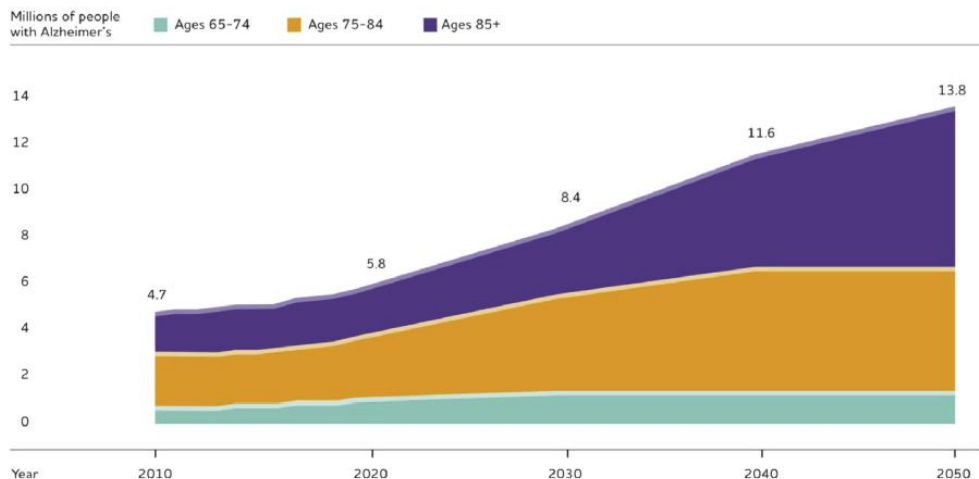




Figura 1. Número de personas de 65 años y mayores (total y por grupos de edad) en la población de EEUU con Alzheimer, 2010 a 2050. (5)

El actual coste de la enfermedad se acerca a un TRILLÓN de dólares al año y la predicción es que se duplique en 2030. Dentro de este coste se incluye el de los cuidadores “informales”, aquellas personas que se encuentran actuando de enfermeros/as de sus padres, maridos o esposas las 24h. Se estima que realizan alrededor de 82 billones de horas anuales. (7) En España, la cifra de personas afectadas se dispara hasta los 5.000.000 si contamos con todos estos familiares que prestan su dedicación (según la fuente de la Confederación Española de Alzheimer).

La enfermedad de Alzheimer se ha convertido en la enfermedad más temida en América, superando al cáncer, ya que, en EEUU, mata más gente que las neoplasias de mama y próstata juntas. También es el asesino número uno en Inglaterra y Gales. (5) Los datos del INE muestran que durante el año 2017 en España se produjeron 15502 muertes debidas al Alzheimer, 468 de ellas en Aragón.

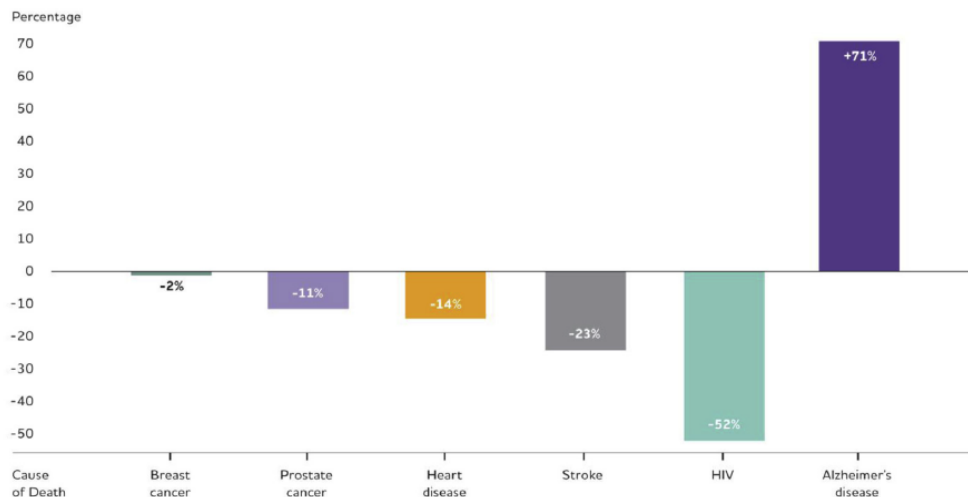


Figura 2. Porcentaje de cambios en causas de muerte seleccionadas (todas las edades) entre 2000 y 2013. Creado a partir de datos del National Centre for Health Statistics (EEUU). (5)

Desde 1998 ha habido más de 100 intentos para desarrollar un fármaco efectivo como tratamiento de la enfermedad, siendo aprobados solo 4 de ellos. Un artículo publicado en la revista Lancet en 2017 supuso que alrededor de 1/3 de los casos de la enfermedad están relacionados con el estilo de vida. (7) Por lo que, analizando todos estos datos y cifras, nos damos cuenta de la necesidad de invertir y promulgar todo tipo de investigaciones y programas para combatir una enfermedad con la que es muy difícil convivir, pero que por desgracia cada vez está más asentada en nuestra sociedad globalmente, con el fin de prevenirla desde las etapas más tempranas posibles de nuestras vidas, siendo plenamente conscientes del reto de magnitudes mayúsculas al que nos vamos a tener que enfrentar.

## LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Alois Alzheimer, psiquiatra y neurólogo alemán describió en 1906 esta enfermedad neurodegenerativa de curso progresivo que constituye la causa más frecuente de demencia entre las personas mayores. Los síntomas principales son: déficit de funciones cognitivas; trastornos psiquiátricos y dificultades para realizar las actividades de la vida diaria que determinan la dependencia de un cuidador.

Las dos lesiones características son: las placas seniles o neuríticas extraneuronales de amiloide beta (Ab) y los ovillos neurofibrilares intraneuronales formados por proteína tau asociada a los microtúbulos del citoesqueleto neuronal. En el ámbito neuroquímico se produce una denervación cortical colinérgica, por la lesión del núcleo de Meynert en el prosencéfalo basal, así como una hiperfunción glutamatérgica cortico-cortical. (9)

### Etiología (9)

A la cabeza de los factores de riesgo se encuentra el envejecimiento, seguido del riesgo que comporta tener una historia familiar de dicha enfermedad. Como toda enfermedad compleja, es el resultado de la interacción entre factores genéticos predisponentes, mecanismos epigenéticos y factores exógenos ambientales. De forma parecida a lo que sucede en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, existen algunos casos familiares (alrededor de un 2%) y otros con herencia poligénica, llamados esporádicos, que constituyen la inmensa mayoría (98%).

Los factores de riesgo pueden clasificarse en 2 grandes grupos:

#### 1. Factores genéticos (9)

Aproximadamente el 40% de los pacientes presentan historia familiar de EA. Los estudios epidemiológicos indican que el riesgo de padecer EA en un individuo con un familiar de primer grado afectado es de dos a tres veces superior al de la población general. La concordancia de enfermedad en gemelos monocigóticos es del 40%-50%, mientras que en los dicigóticos desciende al 10%-50%.

Las formas tempranas de EA (edad de inicio anterior a los 60 años) representan el 1%-6% de los enfermos. Aproximadamente, en el 60% de las formas tempranas de EA existe una historia familiar de enfermedad, y en el 13% la agregación familiar sigue un patrón de herencia de tipo autosómico dominante. Se han descubierto tres genes causales: el gen que codifica para la proteína precursora del péptido b amiloide (*APP*), el gen de la presenilina 1 (*PSEN1*) y el gen de la presenilina 2 (*PSEN2*). Los síntomas se inician tempranamente, entre los 30 y 60 años, y el curso clínico es devastador. No obstante, en casi un 50% de las familias con patrón mendeliano no se ha podido detectar hasta el momento mutación alguna.

Aproximadamente, en el 95% de los casos de EA la enfermedad aparece a edades avanzadas. Los genes implicados en la EA tardía no son determinantes, aunque confieren una predisposición al individuo que, a su vez, es modulada por otros genes con efectos protectores o potenciadores de riesgo, así como por factores ambientales no bien establecidos. El único gen que se ha relacionado de forma consistente con la EA de aparición tardía es el que codifica

para la apolipoproteína E (*APOE*). El gen *APOE*, situado en el cromosoma 19, codifica para tres isoformas proteicas comunes ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ). La variante  $\epsilon 2$  tiene una frecuencia aproximada del 6% en la población caucásica,  $\epsilon 3$  se encuentra en el 78% y  $\epsilon 4$  tiene una presencia del 16%. Aunque el 40%-50% de los pacientes con EA no poseen ningún alelo *APOE- $\epsilon 4$* , existe un incremento del alelo  $\epsilon 4$  en pacientes con EA tardía con respecto a controles sanos de edades avanzadas. Un individuo portador de una copia del alelo  $\epsilon 4$  tiene un riesgo de contraer la enfermedad de entre 1,1-5,6 veces mayor respecto a la población general, mientras que el riesgo para un homocigoto  $\epsilon 4$  (dos copias) es de entre 2,2-33,1 veces. (

## 2. Factores metabólicos y no genéticos (10)

- a. Hipercolesterolemia. En el cerebro adulto, la síntesis de colesterol primario ocurre en los astrocitos y en menor proporción en las neuronas; el colesterol es transportado dentro del cerebro por HDL locales. Los niveles de LDL se elevan en enfermedades cardiovasculares y se observa un incremento en las modificaciones sistémicas de LDL por oxidación y nitración. Un estudio experimental basado en la célula, mostró que la distribución de colesterol en la membrana tiene efectos en el metabolismo de APP, su circulación, la actividad de beta,gamma y alfa secretasas y la síntesis de Ab. Varios estudios sugieren que los cambios en los niveles de colesterol alteran la membrana celular debido al daño en los microdominios de membrana focalizados en el transporte de proteínas, señal de transducción y neurotransmisión. En un estudio reciente, se sugirió que la inhibición de la biosíntesis de colesterol, usando AY9944, lo que bloquea el último paso de la biosíntesis, reduce la actividad gamma-secretasa asociada a la generación de péptidos ABeta. Mas allá, los niveles bajos de colesterol incrementan la actividad alfa-secretasa en APP, promoviendo la neuroprotección al incrementar los niveles de fragmentos alfa-APP, que están envueltos en funciones neurotróficas. Los niveles de colesterol en plasma en pacientes EA estan elevados alrededor de un 10% en comparación con sujetos control, dando la impresión de que esos niveles se relacionaban con la carga de ApoE. El cerebro es capaz de metabolizar el exceso de colesterol a oxisteroles, que son el producto de su oxidación, por lo que estos metabolitos son muy prometedores como biomarcadores de los pacientes.
- b. Hiperhomocisteinemia. Niveles elevados dependen de varios factores como la edad, genética, estilo de vida y sexo. Datos farmacológicos muestran que la homocisteína estimula la acumulación de lípidos, procesos inflamatorios, y la activación del receptor N-metil-D-aspartato. Estos receptores se han mostrado como mediadores en la corriente de efectos del péptido Ab y la inhibición su actividad de este receptor suprime el efecto patológico del Ab.
- c. HTA. Varios estudios han ligado la hipertensión a la atrofia cerebral y la generación NFTs; por lo que se puede concebir una asociación con la EA. Sin embargo, esta asociación es compleja y difiere con la edad.
- d. Obesidad. Es una condición precursora de numerosas patologías, incluyendo hipercolesterolemia, enfermedad CV, síndrome metabólico y DM2. Se debe a cambios en el estilo de vida como por ejemplo bajos niveles de actividad física,

una dieta desequilibrada... conduciendo a procesos de estrés inflamatorio y oxidativo que alteran las vías metabólicas necesarias para la homeostasis. Muchos estudios ligan la obesidad con un incremento del deterioro cognitivo y riesgo de EA debido a un incremento de las citoquinas inflamatorias

Se ha observado que una dieta rica en grasa causa un daño similar al observado en la EA, debido a la potenciación de la B-secretasa procesando APP, daño cognitivo y daño mitocondrial asociado con la resistencia a insulina.

El IMC tiene asociación con la demencia pero la adiposidad puede ser un factor predictor más importante. La adiposidad se define como un incremento en la masa corporal por alteraciones del tejido adiposo. Notablemente el efecto de la adiposidad en la incidencia de EA se asocia con la consecuencia de la hiperinsulinemia crónica en la barrera hematoencefálica; por ello, se conoce que la obesidad en la edad media es uno de los principales factores que contribuyen al desarrollo de DM2. Se conoce que el tejido adiposo produce moléculas reguladoras llamadas adipocinas, que tienen efectos autocrinos, paracrinos y exocrinos. Su disregulación se correlaciona con EA, produciendo cambios en adipocinas proinflamatorias como un incremento en alfa-TNF, IL-6 y leptina; un descenso de adiponectina, descenso de BDNF e incremento de plasminogeno activador inhibidor 1 y angiotensina. Las adipocinas son capaces de atravesar la BHE y activar sus receptores específicos en regiones del SNC como el hipocampo. Las adipocinas con mayor relación con la EA mencionadas en la literatura son la leptina y adiponectina.

- e. DM Tipo 2 es otra enfermedad prevalente asociada con la obesidad y la edad y se considera un factor de riesgo independiente para EA. Afectan a millones de personas en todo el mundo. Se caracteriza por hiperglucemia resultante de la producción incrementada de glucosa hepática, daño en la producción de insulina de las células beta pancreática y resistencia a la insulina. La glucosa es la única fuente de energía requerida por las neuronas y cualquier compromiso en su metabolismo conduce a un compromiso en las funciones neuronales. Los escenarios propuestos entre DM y EA son numerosos, incluyendo lesiones vasculares, inflamación, estrés oxidativo, elevación en los productos finales de la glicolisis, resistencia a la insulina, anormal señal del receptor de insulina y degradación de insulina y su relación con depósitos de proteína ABeta. Interesantemente, ambas patologías presentan amiloidogénesis que forma placas de ABeta. Los altos niveles de glucosa y la resistencia a la insulina tienen probablemente impacto en las vías de estrés oxidativo y señales neuroinflamatorias en el cerebro, ahí la conexión entre diabetes y neurodegeneración. Por ello, varias investigaciones sostienen la hipótesis de que la EA responde a la patogenia de un desbalance energético neuronal producido por daño en la función de la glucosa. La insulina es una molécula relevante en el metabolismo y el gasto de energía. En el cerebro, la insulina se considera un efector paracrino/autocrino, uniéndose a los receptores de insulina y activando el sustrato en dos vías canónicas. La insulina central es considerada como reguladora de los aspectos estructurales y funcionales de la sinapsis. Juntando todos estos eventos tienen como resultado una disfunción

de la neurotransmisión de glutamato y su efecto a largo plazo y una hiperfosforilación Tau.

- f. Microbiota gastrointestinal. Los cambios en su composición se han relacionado como un factor de riesgo de diversas enfermedades como obesidad, aterosclerosis y DM2, además de enfermedad gastrointestinal. Más recientemente, la microbiota se ha relacionado con EA debido a las posibles etiologías infecciosas de las enfermedades neurodegenerativas. En este contexto, estudios previos aportaron la asociación entre *Chlamydomydia pneumoniae* así como herpes simplex en EA. El posible mecanismo que une la microbiota con la EA incluye 1) interacciones entre la microbiota intestinal y el SNC en un eje que modifica la respuesta inmune en respuesta al ABeta cerebral, 2) la microbiota puede promover un comportamiento similar al de un prion de las proteínas amiloides lo que conduce a la neurodegeneración y 3) los cambios en la microbiota durante el envejecimiento como el incremento de la proporción Bacteroidetes/Firmicutes así como la reducción del número de bifidobacterias disminuyen la síntesis de citoquinas proinflamatorias.

#### Anatomía patológica (9)

Macroscópicamente, en el cerebro hay disminución del peso y volumen y aumento del tamaño de los ventrículos y de la profundidad de los surcos. La atrofia es particularmente llamativa en la base de los lóbulos temporales, los hipocampos, las circunvoluciones parahipocámpicas y los lóbulos parietales y frontales. A escala microscópica se comprueba pérdida neuronal, disminución del número de sinapsis, placas seniles, ovillos neurofibrilares (ONF), neuritas distróficas, degeneración granulovacuolar, cuerpos de Hirano, una marcada reacción inflamatoria glial con astrocitosis reactiva y angiopatía amiloide.

Las lesiones comienzan a aparecer muy insidiosamente y a lo largo de 10-20 años, por lo que existe una fase preclínica con numerosas placas neocorticales, muchos ONF entorrinal-hipocámpicos y muerte neuronal escasa. En la fase clínica ya hay más placas neocorticales y más ONF en el lóbulo temporal mesial, donde la pérdida neuronal es del 30% al 60%.

#### Etiopatogenia y fisiopatología (9)

La enfermedad es sobre todo una amiloidosis de la corteza cerebral que exagera las alteraciones patológicas tan propias del envejecimiento.

El hecho patogénico principal comienza con la proteólisis anómala de la APP. En lugar de ocurrir por la vía fisiológica de la  $\alpha$ -secretasa, el procesamiento se desvía hacia la vía de las  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasas. Se produce así excesiva cantidad de Ab neurotóxico que, al no ser debidamente aclarado, origina las placas extraneuronales e hiperfosforila la tau de los microtúbulos, con la aparición de los ONF. Se provoca así la muerte neuronal en diversas áreas, y el número de neuronas colinérgicas de la sustancia innominada está muy reducido, lo que causa una depleción de acetilcolina cortical.

Existe también un déficit noradrenérgico y serotoninérgico por pérdida neuronal en el *locus ceruleus* y en los núcleos del rafe, respectivamente. Por otro lado, se produce una

hiperactividad del sistema glutamatérgico córtico-cortical. El depósito de Ab desencadena la respuesta inflamatoria, activa el receptor de productos finales de glucación y conduce a una cascada progresiva de sucesos citotóxicos con formación de radicales libres, estrés oxidativo, entrada masiva de calcio en la neurona, ruptura de la membrana mitocondrial y, finalmente, la muerte neuronal mediada en parte por la activación de las caspasas ejecutoras de la apoptosis.

#### Cuadro clínico (9)

La enfermedad cursa en tres fases durando cada una habitualmente alrededor de 3 años.

En la fase inicial, el síntoma centinela es la pérdida de memoria episódica verbal y de la capacidad tanto para aprender datos nuevos como para recordar el material recientemente aprendido. Aparecen dificultades de atención, de resolución de problemas, del uso de palabras, de la orientación visoespacial (pérdidas en la calle) y de realización de actos de manera secuenciada. Puede ser consciente de los síntomas o presentar anosognosia. En general, durante meses conserva una buena fachada social, de manera que un observador casual puede no advertir déficit alguno.

En la fase intermedia o moderada se agravan los trastornos de memoria y se acentúan los problemas de lenguaje. Puede aparecer depresión, ansiedad, agitación, agresividad, insomnio, desinhibición sexual y otros síntomas psiquiátricos (alucinaciones visuales, ideas delirantes, falsos reconocimientos). El enfermo ya no usa apropiadamente el dinero o el teléfono; si conduce un automóvil hay riesgo de accidentes, pierde las habilidades culinarias y de manejo de los electrodomésticos; habla con las personas que ve en la pantalla de la televisión o con su imagen en el espejo y comienza a hacerse parcialmente dependiente de un cuidador para asearse, vestirse o salir de paseo.

Finalmente, en la fase avanzada o grave empeoran las dificultades para entender el lenguaje, leer o escribir. El paciente va perdiendo progresivamente el habla. Se acentúan los síntomas conductuales y psicóticos. La dependencia se va haciendo total para lo más básico (aseo, vestido y comida) y se pierde el control esfinteriano vesical y anal. En el estadio final, el paciente pierde la motilidad, se ve confinado a la cama, adopta una postura fetal y muere por infecciones respiratorias, urinarias o de las úlceras de decúbito. La vida emocional de estos enfermos, incluso en la fase grave, se mantiene en un nivel rudimentario (un hecho que debe conocerse al ofrecerles los cuidados y el respeto necesarios) y no es raro que tengan destellos de lucidez.

#### Exploraciones complementarias (9)

La evaluación neuropsicológica es la prueba clínica estándar para caracterizar el déficit cognitivo. Para descartar otros posibles procesos se han de realizar análisis de sangre que valoren ionograma y pH sérico, calcio, fósforo, pruebas de función hepática, creatinina, TSH, vitamina B12 y ácido fólico, colesterol LDL y HDL, triglicéridos, homocisteína, VDRL y velocidad de sedimentación. La punción lumbar puede ser procedente para determinar proteína 14.3.3 en casos de sospecha de enfermedad priónica. Es necesario realizar una prueba de imagen cerebral, preferentemente una RM con o sin contraste y con medición volumétrica del hipocampo. Se comprueba atrofia entorrinal, hipocámpica y temporoparietal. La PET con

fluorodesoxiglucosa, delatora del hipometabolismo neuronal en áreas cingular posterior y temporoparietal, más o menos asimétrico, es muy útil en el diagnóstico.

#### Diagnóstico (9)

Los pasos incluyen: recoger con esmero la anamnesis al propio paciente y a la persona que vive con él y le conoce bien (test del informador), y realizar minuciosamente una exploración general y neurológica (habitualmente normales), con un examen breve del estado mental. El más usado es el *Mini-Mental State Examination*, o MMSE, y es aconsejable en todos los mayores de 65 años. Si la puntuación es de 28 (sobre un máximo de 30), es necesaria una evaluación neuropsicológica más extensa. Podemos distinguir 3 estadios:

#### EA preclínica (EAP)

Se basa en el hallazgo de biomarcadores (neuroimagen y bioquímica del LCR) que indiquen la presencia de los primeros signos de la enfermedad antes de que los síntomas sean evidentes, con un objetivo exclusivamente para la investigación. El término «preclínico» enmarca la fase clínicamente silente del proceso de la enfermedad, pero no implica que todos los individuos que tienen evidencia de EA-FP necesariamente progresen hasta EA-C.

#### Deterioro cognitivo ligero debido a EA (DCL-EA)

Se caracteriza por la presencia de alteraciones cognitivas leves suficientes para ser advertidas y medidas, pero sin que exista compromiso en las funciones y actividades de la vida diaria. El diagnóstico clínico de DCL-EA pretende identificar a individuos sintomáticos no dementes, en los que la fisiopatología subyacente corresponda a la EA. Esta entidad no puede ser diagnosticada mediante pruebas de laboratorio, y depende esencialmente del juicio del clínico.

#### Demencia debida a EA (DEA)

Es una sintomatología caracterizada por alteración de la memoria, pensamiento y conducta que incapacita a la persona para desarrollar las funciones habituales de la vida diaria. Se ha propuesto la siguiente terminología para clasificar a los pacientes con demencia causada por la DEA: 1) probable; 2) posible, y 3) probable o posible con evidencia de EA-FP. Las dos primeras tienen un uso en el ámbito clínico, mientras que la tercera se ha diseñado para ser utilizado en investigación. *DEA probable*. Se considera así cuando el paciente cumple criterios de demencia y además existe: 1) inicio insidioso, a lo largo de meses o años; 2) una historia que muestre un empeoramiento cognitivo sin ambages.

*DEA posible*. Se considera así cuando existe: 1) curso atípico: inicio súbito, ausencia de una historia detallada o un declinar progresivo poco documentado del deterioro cognitivo; 2) etiología de presentación mixta: enfermedad cerebrovascular concomitante, signos de demencia con cuerpos de Lewy, evidencia de otra enfermedad neurológica o sistémica concomitantes, o el uso de fármacos que de alguna forma pudiesen remendar la sintomatología de la demencia.

*DEA probable con evidencia de EA-FP*. Es consecuencia de la inclusión de los biomarcadores en los criterios diagnósticos. Los biomarcadores de la EA-FP se pueden dividir en dos grupos: 1) el

referido al depósito de la proteína b-amiloide cerebral con concentraciones bajas de Ab42 en LCR y PET de imagen de amiloide positivo, y 2) la categoría de biomarcadores de neurodegeneración caracterizados por una concentración elevada de proteína tau (tau total y tau fosforilada) en LCR, disminución del metabolismo de la glucosa en la corteza temporo-parietal evaluado mediante PET-FDG y una atrofia desproporcionada del lóbulo temporal medial, basal y lateral, y de la corteza parietal medial, mediante RM estructural. La positividad de los biomarcadores puede aumentar la certeza diagnóstica en pacientes que cumplan criterios de DEA; sin embargo, en la actualidad no se recomienda su uso en la rutina diagnóstica del ámbito clínico no especializado. Dentro de la categoría entran todos los enfermos que, a la vez que cumplen criterios de demencia no EA, tienen un biomarcador positivo relacionado con el proceso patológico de la EA o satisfacen criterios patológicos de EA.

#### Diagnóstico diferencial (9)

El diagnóstico diferencial debe establecerse con: depresión, que puede tomar la apariencia de demencia (seudodemencia); causas tratables de deterioro cognitivo (infecciones, hipotiroidismo, etc.); toma de medicamentos anticolinérgicos, antipsicóticos, antiarrítmicos, sedantes, hipnóticos, corticoides, antihipertensivos, antiepilépticos, dopaminérgicos, relajantes musculares y antihistamínicos que pueden causar deterioro cognitivo; demencia vascular; enfermedad de Parkinson con demencia, atrofas multisistémicas; enfermedad con cuerpos de Lewy; demencia frontotemporal, o demencia con cuerpos argirófilos.

#### Pronóstico (9)

La enfermedad de Alzheimer, por el momento, es una enfermedad irreversible e incurable que conduce irremediablemente a la dependencia y a la muerte, por término medio en 10 años.

#### Tratamiento y profilaxis (9)

Se dispone de medicamentos específicos para paliar los síntomas, al actuar sobre las alteraciones neuroquímicas. Los anticolinesterásicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, aumentan la biodisponibilidad intersináptica de la acetilcolina al inhibir su catabolismo; donepezilo tiene la ventaja de ser pautaado en monodosis nocturna de 5-10 mg; rivastigmina inhibe la acetil y la butirilcolinesterasa, se administra a dosis de 6 mg dos veces al día y puede usarse en parches transdérmicos en monodosis diaria; galantamina, modulador del receptor nicotínico, se emplea una dosis de 24 mg diaria en función de la tolerancia. Todos están indicados por ahora en las fases leve y moderada de la enfermedad, mejoran de manera discreta y transitoria la función cognitiva, los síntomas psiquiátricos y la dependencia del cuidador. Probablemente son eficaces también en las fases avanzadas.

Otro medicamento indicado para esta enfermedad es el antiglutamatérgico memantina, un antagonista de los receptores NMDA, que, en dosis de 20 mg una vez al día, está indicado en las fases moderadas (MMSE inferior a 20) y graves. Es previsible que los anticolinesterásicos y los antiglutamatérgicos se usen de manera combinada de inicio a fin de la enfermedad. Además de los fármacos, estos enfermos se benefician de una psicoestimulación cognitiva individualizada aplicada por especialistas, que promueve la sinaptogénesis, la plasticidad cerebral y la neurogénesis.



# EVIDENCIAS EN RELACIÓN A LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

## INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA EA

Se antoja completamente fundamental que la atención en salud se dirija a la prevención desde etapas tempranas de la vida y detección precoz de la EA, más aún si tenemos en cuenta los indicios de que la degeneración neurológica comienza entre 10-20 años antes la sintomatología clínica. Además sabemos que un estilo de vida saludable podría impedir o retrasar la progresión de la enfermedad si es llevada a cabo al inicio de la secuencia de degeneración cognitiva. (3)

- EF y plasticidad cerebral

Por un lado, los efectos inducidos por el ejercicio en el cerebro pueden afectar a las redes neuronales mejorando las funciones cognitivas y dar como resultado cambios importantes en la plasticidad del hipocampo. (11) Este mecanismo de plasticidad cerebral puede ser definido como una propiedad del SN para adaptarse a las lesiones con el fin de mantener, recuperar y optimizar sus funciones. Se lleva a cabo cambiando sus conexiones sinápticas mediante elongaciones, ramificaciones colaterales y remodelaciones que crean otras nuevas. De tal forma, el ejercicio ayuda a compensar circuitos deteriorados, a mejorar la función neurológica y el rendimiento de la red neuronal, deteniendo, ralentizando o incluso, en algunos casos, revertiendo la evolución fisiopatológica del DCL y EA. (11)

- EF y atrofia cerebral

De otra parte, la evidencia observada en humanos sugiere que niveles elevados de capacidad cardiorrespiratoria y actividad física se asocian con un mayor volumen cerebral, menor atrofia, baja progresión de demencia y reducido riesgo de la misma. (12) Se ha podido comprobar que existe una asociación positiva de dicho aumento de la capacidad cardiorrespiratoria con un mayor volumen hipocampal y menores ratios de deterioro relacionado con la edad en el volumen de sustancia gris, particularmente en la corteza de regiones prefrontal, parietal superior y temporal, considerados todos biomarcadores del declive cognitivo. (13) La capacidad cardiorrespiratoria aumentada también atenúa los efectos nocivos del amiloide cerebral en la cognición, consiguiendo también de esta forma la actividad física mejorar las funciones cognitivas. (12)

Finalmente, programas de 40 min de ejercicio físico (bicicleta estática, cinta y subir escaleras) cuatro veces a la semana durante un periodo de 12 semanas demostraron que incrementaba el flujo cerebral en el giro dentado del hipocampo, lo que debe mejorar la neurogénesis. Otro estudio demostró que 1 año de moderado ejercicio aeróbico (3 días semana, 40 min sesión, 60-75% del máximo cardíaco) incrementaba un 2% el volumen hipocampal (y es conocido que el volumen hipocampal relacionado con la edad se reduce entre un 1 y 2% anual). (14)

- EF y flujo sanguíneo cerebral

También se sabe que durante el ejercicio el flujo cerebral aumenta, aunque en función del tipo e intensidad. El incremento regional corresponde con las redes neuronales asociadas con el control central de los músculos esqueléticos aferentes. Por lo tanto, la elevación en el flujo cerebral al inicio del ejercicio no se debe simplemente al incremento del gasto cardíaco sino también a cambios en el metabolismo cerebral para cubrir el incremento de activación neuronal. De baja a moderada intensidad de ejercicio el flujo a través de la carótida, vertebral y arteria cerebral media aumenta en humanos sanos. En intensidades altas de ejercicio, la velocidad del flujo sanguíneo se estabiliza o disminuye mientras que el flujo en las carótidas continúa aumentando. Este efecto se cree que es debido al elevado flujo a través de la carótida externa para mantener la termorregulación durante el ejercicio de alta intensidad. Por lo tanto, el ejercicio de intensidad moderada resulta en un aumento agudo de flujo al cerebro.

Debido a que los adultos añosos entrenados tienen mayores niveles de flujo cerebral y mejor función cerebrovascular, su línea basal es mayor, y potencialmente prolongan el deterioro en su función cerebral/cognitiva. (15)

Aunque en menor medida, este aumento del flujo sanguíneo que llega al cerebro también influye en el devenir de la enfermedad ralentizando la acumulación neuropatológica de sustancias, en particular del amiloide cerebral. Al igual que con el resto de circunstancias, se ha encontrado una relación satisfactoria entre los volúmenes de AF relatados por los individuos a estudio y el flujo sanguíneo en las regiones de sustancia gris, como apoyo en su papel preventivo del deterioro. (13)

- EF como mediador neurobiológico

En efecto, el ejercicio físico agudo mejora el gasto cardíaco en respuesta a las necesidades aumentadas de oxígeno y sustratos energéticos en comparación con el estado de descanso, lo que incrementa el flujo sanguíneo cerebral y desencadena varios mecanismos neurobiológicos en el tejido cerebral. Las repetidas y regulares modificaciones neurobiológicas relacionadas con el ejercicio facilita la síntesis de tejido cerebral incrementando la angiogénesis, neurogénesis y sinaptogénesis, y la síntesis de neurotransmisores en diferentes estructuras cerebrales envueltas en la cognición (p.e. memorización). (4)

Lange-Asshendfeldt and Kojda describieron los mecanismos moleculares del efecto beneficioso del EFr a nivel vascular, como una activación de las vías ON/ONSe, concluyendo que el EFr puede prevenir/contrarrestar la fisiopatología cerebral construyendo una reserva vascular.

Voelcker-Rehage et al. mostraron con el uso de RM que el EFr focalizado en la coordinación motora aumentaba el nivel de activación de las redes cerebrales que tratan la información visoespacial. (4) Catalán respalda mediante datos estos hallazgos, ya que obtuvo que los sujetos con bajo nivel de AF tardaron más tiempo en terminar ambas partes del test TMT, lo que indica peor velocidad en el procesamiento visual de la información. (3)

En resumen, el ejercicio presenta un claro efecto neuroprotector, actuando por diferentes mecanismos como son: la liberación de factores neurotróficos como BDNF e IGF-1, factor de

crecimiento nervioso y VEGF desde las neuronas con actividad sináptica, lo que estimula la neurogénesis y la plasticidad sináptica neuronal a través de la estimulación del factor de transcripción CREB; la reducción de los radicales libres en el hipocampo así como el incremento de superóxido dismutasa y sintetasa de ON endotelial; señales periféricas que ayudan a sobrellevar las demandas de activación de redes neuronales como el aumento de BDNF junto a la restricción de energía en el cerebro; incremento del volumen de ciertas regiones cerebrales; y aumento del flujo sanguíneo cerebral.(8) Estos hechos fueron plasmados también a través de un estudio que objetivó el efecto de las andadas aeróbicas realizadas de manera regular por adultos de avanzada edad, las cuales generaban una conectividad funcional aumentada en el giro temporal y se asociaban con niveles aumentados de BDNF. (16)

#### PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO MEDIANTE ACTIVIDAD FÍSICA

En la Conferencia de Nutrición y Cerebro (Washington, julio 2013) se evidenció la influencia de factores dietéticos, ejercicio mental y físico y del sueño en aspectos cognitivos. De la misma surgieron 7 directrices para la prevención de la enfermedad de Alzheimer, siendo la última de ellas “incluir ejercicio aeróbico en tu rutina”. Para ofrecer esta conclusión, se basaron en diversos estudios recientes que demostraron entre otras cosas: que los individuos que realizaban ejercicio de manera regular reducían su riesgo de EA; que los adultos de mediana edad que se ejercitaban era menos probable que desarrollasen demencia tras superar los 65 años, en comparación con sus iguales sedentarios; y que el ejercicio aeróbico- realizado unas 3 veces por semana caminando a paso ligero durante 40 minutos aproximadamente- reduce la atrofia cerebral y mejora la memoria junto a otras funciones cognitivas. (17)

- AF: efecto funcional, social y neuropsiquiátrico

La reducción de los síntomas depresivo e incluso la mortalidad se han demostrado en pacientes con demencia envueltos en un programa de actividad física. El entrenamiento equilibrado mejora las habilidades posturales, la masa muscular y la fuerza, siendo crucial para reducir el riesgo de estados más avanzados de la enfermedad. Además el efecto socializador del ejercicio genera enormes beneficios para evitar perturbaciones neuropsiquiátricas. (14) Catalán en su tesis logró igualmente reflejar este hecho, ya que teniendo en cuenta el nivel de actividad física el GS  $\leq 64$  años presenta una puntuación más baja en la Función Social y el Sumatorio Mental. En  $\geq 65$  años se encontraron diferencias en la Función Física con peor puntuación en el GS y mejor en el GA, lo que indica que son los que mejor se encuentran en relación a su bienestar físico/social. Se observó que los sujetos sedentarios presentaban un rol y función social más pobres lo que va íntimamente ligado a una peor situación mental. (3)

Pese a que se pueda creer que son datos exclusivamente extrapolados por los investigadores a partir de sus mediciones, los propios sujetos de manera subjetiva tenían una percepción de su calidad de vida mejor influida por la actividad física practicada durante años medida tanto a través del test SF-36 como del EQ-5D. (3)

Podemos concluir pues que la práctica de ejercicio físico puede presentar resultados significativos para la mejoría de la funcionalidad y la realización de actividades de la vida diaria, mejorando la capacidad cardiovascular y cardiorrespiratoria, los componentes de la capacidad funcional (flexibilidad, agilidad, equilibrio y fuerza). (18)

- AF y volumen cerebral

Si centramos el foco en el aspecto del volumen cerebral, es cuando surge el concepto de edad cerebral fisiológica, que permite establecer una diferencia con la edad prevista de manera cronológica, basada en medidas cerebrales, lo que nos sirve como un marcador informativo del estado de nuestra mente más fiable que la edad cronológica por sí sola. Ayudándonos de métodos de diagnóstico por imagen podemos tomar medidas de volumen cerebral regional que son potencialmente útiles para determinar dicha edad cerebral fisiológica. (19)

Diversos investigadores muestran que de manera importante, una mayor capacidad cardiorrespiratoria se asocia con menores ratios de disminución de la sustancia gris relacionada con la edad, particularmente en la corteza prefrontal, parietal superior y temporal en ancianos cognitivamente normales. En un estudio longitudinal que siguió a adultos añosos cognitivamente sanos, aquellos que se ejercitaban tres o más veces por semana estaban más predispuestos a mantenerse libres de demencia durante el periodo posterior de 6 años, independientemente de otros factores de riesgo de demencia. Por cauces similares, la cantidad de tiempo que andaban, fue predictivo de mayor volumen de sustancia gris medida durante un periodo de 9 años. Estos estudios subrayan el significado del ejercicio regular para atenuar el deterioro relacionado con la edad en el volumen cerebral como una medida preventiva contra el EA y la demencia. (15)

Siguiendo esta línea de investigación, un estudio se sirvió de las medidas de volumen de sustancia gris regional de 331 adultos sanos como biomarcador de edad cerebral, con la pretensión de relacionar ciertas exposiciones a lo largo de su vida con un posible mantenimiento del cerebro de estos sujetos en un estado más "juvenil". Por un lado, determinaron que cada año extra de educación podía disminuir la edad cerebral 0.95 años. De otra parte, en lo referido a la actividad física, resultó un predictor significativo el número de pisos de escaleras subidos. Por peculiar que pueda parecer esta medida de ejercicio, observaron que el intentar incrementar la cantidad de pisos diarios ascendidos por escalera tenía un efecto motivacional que permitía un mayor compromiso de los individuos con la realización de la actividad, de modo que, cada piso adicional diario llegaba a generar a largo plazo una disminución en la edad cerebral medida de 0.58 años, teniendo incluso un claro efecto dosis-respuesta, con mayor beneficio para aquellos que lo realizaban varias veces al día con respecto a quienes se limitaban a una sola ocasión. Dicho estudio secundaba pues la idea del efecto positivo del ejercicio regular en el envejecimiento cerebral. (19)

Cuando se valoran los posibles factores de riesgo de la enfermedad de forma directa, un mayor índice de masa corporal se asoció a menor volumen hipocampal, demostrándose mediante un metaanálisis de 15 estudios prospectivos que tanto el sobrepeso (RR 1,35) y la obesidad (RR 2,04) como el infrapeso (RR 1,96) en la edad media, pero no en edad avanzada, se asocian a mayor riesgo de enfermedad, como ocurre también con la HTA y la hipercolesterolemia. (21)

- AF y funciones cognitivas

En el caso de sujetos cognitivamente normales, el ejercicio físico regular predispone a mejorar la función ejecutiva, la capacidad de atención, la rapidez de procesamiento, la memoria episódica y procedimental, sentando las bases de una mejor reserva cerebral que nos acompañe el resto de nuestra vida. (4) El ejercicio aeróbico de intensidad leve tiene un efecto positivo en la percepción visual espacial y en la atención, mientras que el ejercicio moderado tiene un impacto positivo en la cognición general, memoria de trabajo, verbal y atención. (22)

Mientras que no existen todavía gran cantidad de estos datos en mujeres ancianas, hay una asociación positiva entre el ejercicio aeróbico y las funciones cognitivas en general tras controlar los factores de riesgo. Cuando diferenciamos entre mujeres sedentarias y activas, hay una diferencia significativa en los scores cognitivos entre ambos grupos, con una mejor cognición en las mujeres en forma. Adicionalmente, un mayor ejercicio aeróbico se asocia a mayor flujo cerebral medido con Doppler en esas mujeres mayores lo que claramente puede ser una llave del mecanismo bajo los efectos beneficiosos del ejercicio en la cognición. (15)

Entre las herramientas que disponemos para valorar la presencia o no de enfermedades con deterioro cognitivo, la evaluación neuropsicológica mediante el uso de test es uno de los pilares básicos. Diversas investigaciones también se han servido de ellos para valorar de una forma lo más objetiva posible el postulado que pretendemos defender. Un estudio longitudinal llevado a cabo en Europa Occidental (Finlandia, Italia y Holanda) durante un periodo de diez años reveló que sujetos (n=295) que disminuyeron su nivel de actividad física diaria en cantidad o intensidad mostraron un deterioro cognitivo mayor que aquellos que lo mantuvieron. Además, en una cohorte de 347 hombres ancianos (74.6 +- 4.3 años), el deterioro cognitivo medido mediante el MiniMental test era mayor para los individuos que practicaban menos de 1 hora semanal de actividad física que en aquellos que eran significativamente más activos. Lyle et al. reportaron que 30 minutos de actividad aeróbica, tres veces a la semana durante un periodo de 2 años (929 sujetos que tenían 76 años completaron el estudio de los 1146 que fueron inicialmente reclutados) reducía el deterioro cognitivo a la mitad (Minimental test) cuando se comparaba sujetos que se mantenían físicamente inactivos. (4)

Uno de los más recientes ensayos clínicos publicados al respecto del tema, se encargo de estudiar en grupos paralelos con observados ciego a 132 individuos cognitivamente normales entre 20-67 años con una capacidad aeróbica por debajo de la media, que fueron asignados de manera randomizada a dos grupos de entrenamiento en los que durante 6 meses realizaron 4 veces por semana ejercicios aeróbicos unos y ejercicios de estiramiento/tonificación otros. De ello resultó que: la capacidad aeróbica incrementaba de manera significativa y el IMC descendía en la preparación mediante ejercicio aeróbico pero no en aquella con estiramientos/tonificación; la función ejecutiva mejoraba significativamente con el ejercicio aeróbico, siendo este efecto moderado por la edad (con un mayor incremento a los 40 y 60 años); y el espesor cortical se incrementa de manera significativa en el grupo de ejercicio aeróbico en la región frontal izquierda y no se relaciona con la edad. Por lo que concluyeron también apoyando el beneficio que posee la actividad física aeróbica practicada de forma

regular en la cognición, pudiendo aplicarse desde edades de los individuos tan jóvenes como los 20 años. (23)

En su tesis, Catalán ofreció datos significativos para ilustrar este ejemplo, ya que en función del nivel de AF, en la cohorte de mayor edad encontramos diferencias significativas entre los grupos en la puntuación media obtenida en el Test MMSE, retención y recuerdo, siendo el GA el que obtiene una puntuación más elevada en estos test. Además observamos una mayor puntuación en el GMA y peor en el GS en la puntuación de T@M ( $p=0,022$ ) y en el sub-test de memoria de evocación con pistas ( $p=0,012$ ), estas diferencias se observan en el grupo  $\leq$  de 65 años. En el grupo  $\geq 65$  años encontramos mejor puntuación en el GMA para el sub-test de Memoria inmediata ( $p=0,021$ ) y Memoria de evocación con pistas ( $p=0,004$ ). (3)

En lo referido a otras funciones de la cognición como pueden ser la atención y el cálculo, de nuevo se vio reforzada la tesis del beneficio en la realización de ejercicio puesto que entre los hombres de menor edad, se encontró que el GA obtuvo puntuación más alta en el Test PASAT 1 y el GS obtiene la puntuación más baja ( $p=0,044$ ), junto a que en la cohorte  $\geq 65$  años, el GMA y GA mostraba la misma puntuación en las funciones más complejas de atención y cálculo, en ambos superior al grupo que no había realizado actividad física. (3)

Con todo ello, se puede afirmar que la actividad física influye positivamente en el mantenimiento y mejora de las funciones cognitivas. El realizar AF durante años (en la mitad de la vida) mejora la memoria general, la memoria de evocación con pistas, memoria inmediata, memoria de evocación e influye positivamente en el proceso de atención y cálculo además, la AF podría mejorar los déficits de atención, y la función ejecutiva minimizando el efecto de las interferencias externas, pudiendo de esta manera, contrarrestar los efectos que el paso del tiempo genera en la cognición de los sujetos envejecidos. (3)

- AF y su influencia en el sueño

Un ítem tan importante como son las horas de descanso para cualquier sujeto sano, cobra aún más importancia si cabe en personas que sufren un considerable deterioro cognitivo. Como se puede comprobar a continuación, existen datos consistentes a tener en cuenta para pensar en que el ejercicio físico influye en el descanso desde edades tempranas, siendo una forma indirecta de prevención de la enfermedad, así como en el mismo momento en que las personas ya son mayores y sufren, o no, el deterioro.

El sueño es un componente esencial para el bienestar físico y mental de un individuo. Pese a la apabullante evidencia que rodea la importancia del sueño, la prevalencia de los trastornos del sueño permanece alta en la población anciana. (24) Típicamente, los trastornos del sueño interfieren con el proceso normal conduciendo a una inadecuada cantidad de sueño y/o declinando la calidad del mismo. (25)

Estos cambios pueden afectar al funcionamiento social e incrementar el riesgo individual de fallos cognitivos y accidentes físicos.

Los cambios relacionados con la edad sitúan a los adultos añosos en un riesgo incrementado de experimentar problemas de sueño, incluyendo a aquellos que viven con demencia. Para empeorar este problema, los aspectos neurodegenerativos de la demencia contribuyen y

agravan los cambios normales en los patrones de sueño que típicamente ocurren con la edad. Como resultado, el riesgo de baja calidad debida a los problemas del sueño es mayor en personas con demencia. Lejos de ser únicamente un asunto médico, la demencia tiene la habilidad de afectar todas las áreas de la vida del individuo y su familia, y las opciones de tratamiento a menudo se focalizan en mantener la calidad de vida de los pacientes con demencia y sus cuidadores. (25)

La relación fisiopatológica entre la demencia y el sueño no se comprende por completo. Estudios previos han identificado un daño excesivo que resulta de la demencia en las vías neuronales localizadas en el núcleo supraquiasmático como causa potencial. Como sugirió Van Erum et al, los cambios en el núcleo supraquiasmático (NSQ) durante el curso de la demencia pueden afectar el ritmo circadiano, donde estas alteraciones circadianas forman la raíz de estos problemas de sueño-despertar. Como resultado, la disfunción causada por la demencia tiene un gran impacto en la habilidad de los individuos de mantener un buen ciclo sueño-vigilia. Otro factor que contribuye puede ser el marcado descenso de los niveles de melatonina en pacientes con demencia (PCD). Las evidencias sugieren que los niveles de melatonina en PCD son un 80% menores que los niveles en individuos de la misma edad sin demencia. Estos cambios pueden exacerbar la severidad de los problemas de sueño que típicamente ocurren con la edad, conduciendo a una disminución en la calidad y cantidad de sueño de los PCD y sus cuidadores principales. (25)

Se puede extraer del trabajo realizado por Catalán que la población de 50 a 80 años que realiza ejercicio físico percibe y manifiesta tener una mejor calidad de sueño que la población con un estilo de vida sedentario. En los mayores de 65 años el beneficio se extiende también a latencia de sueño, es decir, los activos tardan menos tiempo en conciliar el sueño que los sedentarios y este beneficio repercute en su calidad de vida y en la realización de tareas diurnas. Por lo que, en resumen, está bastante indicada la realización de ejercicio de intensidad moderada como una posibilidad de mejora de la calidad y latencia del sueño en hombres adultos. (3)

Un estudio distinto realizado por Bartfay et al, mediante la aplicación de cuestionarios a pacientes con demencia de la comunidad o a sus cuidadores principales en forma de representantes, también reveló que los pacientes con demencia que realizaban AF moderada tenían una cantidad y calidad de sueño más apropiado que sus homólogos no activos, de manera estadísticamente significativa. Estos datos se veían claramente remarcados en los aspectos referidos a la eficiencia del sueño y a la cantidad de despertares nocturnos. Junto a ello, encontraron una asociación negativa entre el uso de fármacos para el sueño con la calidad y cantidad del sueño. Estas medicaciones obtenían un efecto rápido en cuanto a tiempo de latencia del sueño, pero que se disipada en un corto plazo, adquiriendo una tolerancia enorme. Además, el aumento de somnolencia diurna que producían como efecto secundario acababa repercutiendo gravemente en la calidad de sueño nocturno. Por último, observaron que aquellos individuos que conseguían mantenerse despiertos un mayor número de horas durante el día estaban más predispuestos a realizar actividad física de manera satisfactoria, consiguiendo el efecto beneficioso de esta en el sueño. Por todo ello, recalcaron la necesidad de acudir a maniobras no farmacológicas para el manejo y prevención de los problemas del sueño. (26)

Las diversas vías de investigación han encontrado también otros nexos de unión entre el sueño y la demencia, como el hecho de que la privación de sueño en sujetos sanos de mediana edad incrementan los depósitos de beta-amiloide cerebral, estudiado tanto en el líquido cefalorraquídeo como mediante PET. Ello hace que se incremente el interés en futuros estudios sobre el sueño, también como posible factor de prevención del deterioro cognitivo desde edades tempranas. (27)

Al igual que en la mayoría de aspectos tratados a lo largo del trabajo, siguen siendo necesarios estudios en un futuro que determinen más específicamente que tipo de ejercicio se debe realizar para la mejora del sueño, así como que cantidades y en qué aspectos del mismo tienen una mayor influencia.

- AF y prevalencia de la enfermedad

Para finalizar con cifras certeras de los efectos sobre la cantidad de personas que sufren esta enfermedad, la bibliografía muestra, por ejemplo, una revisión sistemática de 16 estudios prospectivos que revela menor riesgo de EA (RR 0,55) en los grupos de mayor vs menor actividad física, o bien mayor riesgo de EA (RR 1,82) en los sedentarios. (21) Junto a esto un estudio americano de 1740 sujetos mayores de 65 años mostró que la incidencia de demencia fue de 13 por cada 1000 personas años de los participantes que se ejercitaban 3 o más veces por semana (>15 min/sesión de andar, bicicleta, natación, aeróbico, aquaeróbico...) comparado con 19.7 por cada 1000 personas año en aquellos que practicaban ejercicio menos de 3 veces por semana. Un metaanálisis concluyó que hay una relación inversamente proporcional entre la cantidad de ejercicio físico regular practicado y el riesgo de desarrollar EA (0.55; 95% CI 0.36 a 0.84;  $p=0,006$ ). (4)

Barnes and Yaffe recientemente calcularon los riesgos atribuibles a la población que incluyen la prevalencia de factores de riesgo y la estrecha asociación con diagnóstico de EA. De todos los factores de riesgo de EA modificables (incluyendo diabetes, HTA, obesidad, tabaco, depresión, inactividad física e inactividad cognitiva) incrementar la proporción de población físicamente activa un 25% fue la medida estadísticamente más efectiva para contrarrestar la EA. Esto puede infraestimar el verdadero efecto porque la actividad física puede además modificar la prevalencia de otros factores como HTA, obesidad y depresión de manera indirecta. El nivel de capacidad física o la cantidad de actividad durante la infancia y juventud probablemente ejercen efectos duraderos en el riesgo futuro de deterioro cognitivo. Un reciente estudio Nyberg et al. demostraron que la capacidad física (baja, media o alta) a la edad de 18 años predecía el riesgo de DCL o demencia 42 años después en hombres. (15)

También en otro tipo de poblaciones, como puede ser las del continente asiático se ha observado el mismo fenómeno. Un estudio observacional llevado a cabo durante 6 años por el departamento de salud de Hong Kong siguió a un total de 15589 habitantes de la comunidad mayores de 65 años sin historia de demencia, Parkinson o infarto, analizando la incidencia de demencia durante el seguimiento. En aquellos que realizaron una media de 45 minutos al día de ejercicio durante 7 días a la semana mostraron un odds ratio para demencia significativo del ejercicio aeróbico (0.81; 95% CI 0.68–0.95;  $P = .01$ ) ajustado ante cualquier tipo de factor confusor importante, siendo por tanto un factor protector de la enfermedad en los individuos de la comunidad observada. (28)



En nuestro medio hay muchos grupos que trabajan en esta línea. El Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) se realizó un estudio prospectivo basado en la población de 65 años o más incluyendo a 5278 pacientes censados al inicio del año 94-95. Estos pacientes realizaron un amplio cuestionario analizando características demográficas, estatus de salud y estilo de vida, lo que les permitió clasificar a los individuos en grupos en función de la cantidad de AF que realizaban (sedentarios, poco, moderado, alto) y fueron seguidos durante 3 años. A posteriori, se pretendió analizar mediante modelos de regresión ajustados según diversas variables la asociación entre los grupos y el riesgo de demencia a los 3 años, siendo identificados un total de 134 casos de demencia entre los individuos (56.6% mujeres; media de edad=73.15 ± 6.26). Los Hazard Ratios de los grupos de AF leve, moderada y alta vs. el grupo sedentario fueron, respectivamente 0.40, 0.32 y 0.23. Incluso tras controlar las variables y excluir los casos dudosos de demencia, siguieron siendo significativos, por lo que también se demostró en esta cohorte como un factor protector de la incidencia el practicar ejercicio físico. (29)

Si bien el campo a investigar permite seguir ahondando en las cantidades e intensidades de ejercicio físico a realizar, así como las etapas de la vida en las que poner mayor énfasis o el seguimiento a realizar, parece que se secunda de manera vigorosa la influencia positiva de la actividad física en el ulterior desarrollo de deterioro en las habilidades cognitivas, como puede ser padecer la enfermedad de Alzheimer.

#### EFECTO EL EJERCICIO SOBRE EL CURSO Y EL PRONÓSTICO DE LA EA

En líneas generales no es un apartado que haya sido investigado en gran medida. Sin embargo, un estudio reciente nos hace pensar que la actividad física puede también influenciar en la reducción general de la mortalidad de la enfermedad, sumado a su efecto preventivo del deterioro funcional que se asocia al envejecimiento y de la mejoría de la salud en la vejez. (30)

La citada investigación exploró la hipótesis de la asociación entre la AF y la longevidad junto al deterioro cognitivo utilizando los datos del estudio poblacional Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). Para ello estudió un grupo de 357 sujetos que no tenían demencia en la evaluación inicial, que desarrollaron EA durante el proceso y pasaron a ser seguidos de forma prospectiva. En esa evaluación se incluía la AF realizada en los años previos a la incidencia de la enfermedad, lo que permitió categorizar la muestra en 3 niveles: No AF, algo de AF y mucha AF. Algo de AF correspondía a aproximadamente un cuarto de hora de actividad vigorosa a la semana o media hora de actividad moderada a la semana o una hora de ejercicio suave a la semana (o una combinación de ellos). Mucha AF correspondía a aproximadamente una hora de vigorosa o 2 horas de moderada o 3.5 horas de ligera actividad a la semana (o una combinación). En comparación a los sujetos con EA que eran físicamente inactivos, aquellos que realizaban más actividad física tenían menos comorbilidades, una mejor función y desarrollo cognitivo, pero no se diferenciaban en otras características. Aproximadamente un tercio de esta población (la que presentaba mucha Af) seguían las recomendaciones de AF aeróbica del American College of Sports Medicine y de la American Heart Association. (30)

La magnitud del efecto fue considerable: en comparación con sujetos físicamente inactivos, aquellos que presentaban algo de AF eran entre un 43-47% menos propensos a morir, mientras que aquellos que presentaban mucho AF tenían un 53-59% de reducción de mortalidad. (30)

Traduciendo esto a los tiempos de supervivencia, la media fue 9 años (I.C 95% 8-10). En comparación con los pacientes con EA físicamente inactivos (media de supervivencia 4.2 años) aquellos que contaban algo de AF tienen una reducción del 76% en el riesgo de mortalidad (media de supervivencia 9.6 años), mientras aquellos que reportaban mucha AF tienen un 80% de reducción de riesgo (media de 12 años). (30)

Es posible que así como la AF antes de la aparición de la EA puede tener efectos beneficiosos (asociados con menor riesgo de manifestar la enfermedad), la AF cercana o después del inicio de la enfermedad puede no ser diferencial atendiendo a su curso a largo plazo debido a la patología acumulada. La asociación entre AF y supervivencia puede relacionarse además con la reducción de comorbilidades médicas. (30)

Como viene siendo costumbre, se precisan nuevos estudios que investiguen más profundamente los efectos precisos que hacen que la AF influya en el curso de la EA, puesto que, si bien se ha demostrado con datos objetivos el beneficio, todavía no se conoce de manera clarividente los mecanismos que permiten que ello ocurra.

#### ACTIVIDAD FÍSICA COMO TERAPIA UNA VEZ INSTAURADA LA ENFERMEDAD

En este caso, de manera distinta a lo que ha venido ocurriendo durante el resto de la revisión, la bibliografía reciente resulta controvertida y muestra marcadas discrepancias en los resultados que tiene el uso del ejercicio físico como tratamiento una vez la demencia se ha instaurado en las personas estudiadas.

Vistos en conjunto, los resultados de recientes revisiones sistemáticas de ensayos con entrenamientos con ejercicio en personas con demencia son conflictivos (31) e inconsistentes. Es difícil excluir el impacto de otros factores, como la dieta, ambiente, apoyo social, etc, en los resultados de la intervención, por lo tanto estas tienen limitaciones. (32)

Además, los estudios más pequeños son más propensos a generar conclusiones erróneas y algunos quizá no consiguieron una dosis de ejercicio necesaria o han mezclado ejercicio y entrenamiento cognitivo haciendo difícil aislar la efectividad de los diferentes elementos del programa de entrenamiento. (31)

Junto a esto, la heterogeneidad del tipo de intervención, tiempo, intensidad, frecuencia de AF, test cognitivos, tiempo de seguimiento o condiciones del control no nos permiten realizar una conclusión definitiva sobre los efectos de la intervención mediante ejercicio.

Por todo ello, se necesitan investigaciones bien diseñadas para solventar estos problemas en el futuro. Será preciso desarrollar criterios de búsqueda uniforme, incluyendo las características de los participantes, diseño de búsqueda, métodos de intervención, medidas de cognición seleccionadas, y además realizar estudios con muestras más grandes y estándares uniformes, que puedan ser una base fiable para aplicarlo como tratamiento clínico. (32)

Sin embargo, a continuación se exponen los resultados más destacables de las distintas investigaciones realizadas al respecto de este ítem.

Cancela et al llevaron a cabo un ensayo randomizado en el que personas institucionalizadas con demencia se asignaban a un grupo control (que realizaba actividades lúdicas sedentarias) y un grupo de ejercicio (que montaban en bicicleta estática al menos 15 minutos al día durante 15 meses) para, antes y después de la intervención, utilizar diferentes cuestionarios para medir su efecto. 63 individuos del grupo control y 51 del de ejercicio completaron la intervención, observándose un deterioro en la función cognitiva estadísticamente significativo en los individuos del GC ( $p=0.015$ ), mientras que existía una leve mejoría en los ejercitados. Estos últimos que practicaban actividad física apreciaban una mejoría significativamente remarcable en aspectos como los síntomas neuropsiquiátricos ( $p=0.02$ ), memoria ( $p=0.028$ ) y movilidad ( $p=0.043$ ). (33)

Zucchella et al realizaron una revisión sistemática del tratamiento no farmacológico de la EA, concluyendo que el ejercicio físico ha sido documentado para mejorar la salud física y bienestar, reducir síntomas comportamentales y psicológicos de la demencia, y mejorar la realización de AVD, en pacientes con EA o demencia. Por contra mostraron una limitada evidencia en el beneficio del resto de ítems (cognición, depresión, mortalidad, carga del cuidador y uso de servicios de salud). Este hallazgo es de gran relevancia porque preservar la independencia funcional en AVD es crítico para mejorar la calidad de vida de las personas con demencia y sus cuidadores y retrasar la institucionalización. (34)

Yu, Vock y Barclay encontraron que la función ejecutiva es la que más responde al ejercicio aeróbico, sin embargo, rara vez había sido medida como un resultado. Esta función se refiere a la habilidad cognitiva de planear, organizar, coordinar y secuenciar comportamientos dirigidos complejos como actividades instrumentales de la vida diaria, dependiendo de la integridad de los lóbulos frontales y el circuito subcortical. Para su comprobación realizaron un estudio que testaba la intervención mediante ejercicio aeróbico con un programa de bicicleta estática a moderada-alta intensidad (65-75% de la función cardíaca) completado 3 veces a la semana durante 6 meses. Midieron la función cognitiva al inicio, a los 3 y a los 6 meses y la compararon con los cambios en la cognición global que se sigue con el curso natural de la enfermedad. Utilizando como medida el ADAS-cog, tras 6 meses entre los adultos de la comunidad con media a moderada EA el deterioro es de 3.2 puntos, mientras que en los participantes del estudio era de solo 1.4 puntos, es decir, menos de la mitad, por lo que concluyeron que el ejercicio aeróbico resultaba efectivo en el mantenimiento de la función ejecutiva de pacientes con EA. (35)

Una curiosa intervención fue la propuesta por Karssemeijer et al, quienes pretendían demostrar su hipótesis de que la combinación de entrenamiento físico y cognitivo producía una mejoría superior al de uno solo por separado en pacientes con demencia, como ocurre en individuos sanos o con DCL. Para esto, realizaron un ensayo controlado randomizado con tres grupos: un grupo control con una intervención activa consistente en ejercicios de relajación y flexibilidad, uno con pacientes que seguían un entrenamiento aeróbico mediante bicicleta estática simple y el último, el más llamativo, que a la vez que realizaban actividad física aeróbica en la bicicleta estática, esta se conectaba a una pantalla con una ruta digital que

mientras la seguían les iba proponiendo retos cognitivos de hasta 7 niveles de dificultad. Encontraron una mejoría significativa de magnitud moderada en la velocidad psicomotora en los grupos de aeróbico y videojuegos en comparación con el grupo control activo, pero sin aparecer diferencias significativas entre los grupos control y de intervención para la función ejecutiva, memoria episódica y memoria de trabajo. Dicho hallazgo podía ser clínicamente relevante ya que la velocidad psicomotora es un importante predictor del deterioro funcional. Pese a que ambos tipos de entrenamiento producían el mismo resultado, la combinación del ejercicio aeróbico con el cognitivo mediante videojuegos aportaba una mayor adherencia al tratamiento y conseguía estimular la participación a largo plazo entre las personas que sufren demencia. (36)

Una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados fue llevada a cabo Du et al buscando en bases bibliográficas tanto occidentales como chinas. En total, 869 pacientes diagnosticados fueron incluidos de 13 ensayos. Aquellos en el grupo de intervención realizaron ejercicio puro y un tests cognitivo. A pesar de que había heterogeneidad en los métodos de intervención y las medidas cognitivas entre los estudios, el metaanálisis (7 estudios) respaldó efectos positivos de la AF en la función cognitiva de pacientes con EA (diferencia media=2.53, 95% CI=0.84 a 4.22, test for overall effect:  $Z=2.93$  [ $P=0.003$ ]). (32)

Para terminar, el National Institute for Health Research (NIHR) británico recogió el guante del gobierno, el cual planteaba el tratamiento de la demencia como una prioridad nacional, realizando el ensayo Dementia And Physical Activity (DAPA) para estudiar el potencial beneficio del ejercicio en el daño cognitivo de personas con demencia. De este mismo ensayo se acabaron extrayendo las conclusiones más conflictivas hasta el momento. Se realizó una intervención sobre 429 personas con demencia: 329 asignadas al programa de de 4 meses de ejercicio aeróbico y estiramientos de moderada a alta intensidad añadido a los cuidados habituales y otras 165 a las que se les proporcionaba la atención y cuidados habituales. Durante 12 meses la media de ADAS-cog puntuación aumentó en 25.2 en la rama de ejercicio y 23.8 en la de cuidado usual (ajustado por diferencia entre grupos  $-1.4$ , 95% C.I.  $-2.6$  to  $-0.2$ ,  $P=0.03$ ). Esto indicaba un mayor daño cognitivo en el grupo de ejercicio, a pesar de que la diferencia media era pequeña y la relevancia clínica incierta. El estudio, planteado como un ensayo de superioridad, concluía que el ejercicio mejora la forma física a corto plazo, pero esto no se traslada a mejorías en actividades de la vida diaria, resultados comportamentales o salud relacionada con calidad de vida. Además, existe la posibilidad de que no solo no se vea ralentizado el deterioro cognitivo, sino que la intervención pueda empeorar la cognición de personas con leve a moderada demencia. (31)

Encontramos ciertas posibilidades para dar algún tipo de explicación a la falta de beneficio del deterioro cognitivo mediante el ejercicio físico. En primer lugar que la “severidad del desorden neurocognitivo” tiene un impacto limitante en la mejora cognitiva del entrenamiento combinando ejercicio físico y cognitivo. Mientras que en el DCL se observa una correlación positiva entre actividad y mejora de la cognición, un incremento en la severidad puede conducir a un descenso del efecto de la intervención. Una capacidad estructural cerebral reducida en estos participantes limita los recursos necesarios para conseguir ganancias inducidas por el entrenamiento siendo, por tanto, más difícil generar beneficios cognitivos en personas con demencia en comparación con aquellos con DCL o sanos. En segundo lugar

podríamos pensar que tanto el tiempo de intervención como el nivel de actividad física no sean suficientes para producir efectos cognitivos sustanciales. Finalmente, otras actividades de tipo social o de cuidados en los grupos control pueden inducir cierto beneficio que enmascare aquel potenciado por el ejercicio. (31)

Por lo pronto y en líneas generales, dado que existen todavía muchas lagunas al respecto, sabemos que en la práctica clínica está fuertemente recomendado el uso de ejercicio como terapia para prevenir o controlar enfermedades cardiovasculares, obesidad, etc. Tanto es así, que la actividad física debe continuar incentivándose en la demencia y EA.

## CONCLUSIONES

Siguiendo el orden establecido en los objetivos de la revisión bibliográfica, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- La **edad es un factor influyente en el deterioro cognitivo** al provocar modificaciones estructurales (arborización dendrítica, sinapsis...), metabólicas y neuroquímicas cerebrales. Con el paso del tiempo decaen funciones como la velocidad de procesamiento visual, la atención, el proceso de cálculo y la memoria.
- El **Deterioro Cognitivo Leve (DCL)** se presenta como una condición prevalente de fallo en habilidades cognitivas que hace a los individuos más propensos a sufrir **demencia**, por lo que se plantea la necesidad de su abordaje multidisciplinar.
- **El ejercicio físico influye en la fisiopatología de la EA:** mejora el rendimiento de las conexiones neuronales (sinaptogénesis) y la plasticidad del hipocampo; disminuye la atrofia cerebral en las regiones más determinantes; atenúa el efecto nocivo amiloide; aumenta el flujo sanguíneo cerebral (incrementando la angiogénesis); y mejora la neurogénesis gracias a la liberación de factores neurotróficos.
- **La actividad física mejora la capacidad funcional y evidencia un potente efecto socializador.** Los sujetos activos muestran mejor calidad de vida en comparación a los sedentarios; estos últimos manifiestan más síntomas de carácter depresivo y alteraciones de la personalidad.
- **El ejercicio aeróbico propicia buenos resultados en la medición objetiva de las funciones cognitivas.** Los sujetos inactivos puntúan peor en el MiniMental Test, la función ejecutiva y los test estandarizados de atención, retención, recuerdo y cálculo.
- **La realización de ejercicio físico tiene efectos en el sueño,** tardando menos tiempo en conciliar el sueño a la vez que se reducen los despertares nocturnos; esto puede traducirse a nivel de las actividades de la vida diaria.
- **Los sujetos que realizan más actividad física tienen un menor riesgo de EA.** Incrementar el volumen de ejercicio se muestra como un factor efectivo para prevenir la enfermedad. El nivel de capacidad física alcanzado durante la juventud parece ejercer un efecto preventivo en relación al deterioro cognitivo. Este efecto se observa también en personas sanas de edad avanzada que realizan programas de ejercicio físico aeróbico regular.

- **Realizar ejercicio físico previamente a sufrir EA disminuye sus comorbilidades médicas.** De igual manera los sujetos que realizan actividad física regular ven reducida su mortalidad. La magnitud del efecto se plasma en la supervivencia, siendo esta de 4,2 años de media en los pacientes que no realizaron actividad física y de hasta 12 años de media en los que realizan mucha en los años previos.
- **El uso de la actividad física como terapia de la enfermedad es más controvertido.** La disminución del efecto en grados severos de la patología, los tiempos de intervención aplicados en los estudios y la interferencia de otras actividades son factores que limitan la aplicación del ejercicio físico como tratamiento de la EA.

A modo de reflexión final, podemos decir que aproximadamente 50 millones de personas sufren demencia en todo el mundo, siendo dos terceras partes casos de EA, lo que genera un gasto cercano al trillón de dólares anual. Se prevé que las cifras puedan llegar a triplicarse en las próximas décadas, lo que nos lleva a pensar en el interés de la prevención de esta patología en concreto. Sin duda el ejercicio físico se manifiesta como uno de los métodos capaces, en alguna medida, de influir en la fase preclínica y clínica de la enfermedad. Un incremento en las capacidades físicas reduce el riesgo de EA. La actividad física se muestra determinante a nivel fisiopatológico. El ejercicio físico aeróbico llevado a cabo de forma regular propicia mejoría en las funciones cognitivas de los individuos, disminuye las comorbilidades médicas de los pacientes con demencia y mejora su pronóstico en términos de supervivencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol.* 2002; 93(1):3-30
2. Baker LD, Frank LL, Foster- Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010; 22(2): 569-79.
3. Catalán Edo MP. Influencia de la Actividad Física en la Degeneración Cognitiva (Enfermedad de Alzheimer). Estudio Genético APOE y mediante Biomarcadores A $\beta$  en población sana. [Tesis doctoral]. Departamento de Fisiatría y Enfermería, Universidad de Zaragoza; 2016.
4. Paillard T. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. *Sports Med Open.* 2015; 1(1):20. doi: 10.1186/s40798-015-0016-x.
5. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures  
Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 2016; 12(4):459 – 509
6. Lee G, Nho K, Kang B, Sohn KA, Kim D; for Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting Alzheimer's disease progression using multi-modal deep learning approach. *Scientific Reports.* 2019 Feb 13;9(1):1952. doi: 10.1038/s41598-018-37769-z.
7. World Alzheimer Report 2018  
Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>
8. Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol* 2018;66 (11):377-386
9. Blesa González R. Capítulo 175 Enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas. En: Rozman C. Farreras- Rozman Medicina Interna. XVIIª Edición. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 1382-1387
10. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:2589276. doi: 10.1155/2016/2589276.
11. Foster PP, Rosenblatt KP, Kuljiš RO. Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Frontiers in Neurology* 2011 May 6; 2:28. doi: 10.3389/fneur.2011.00028.
12. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, Wilkins HM, Brooks WM, Billinger SA, Swerdlow RH, Burns JM. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PLoS One.* 2017 Feb 10; 12(2):e0170547. doi: 10.1371/journal.pone.0170547.
13. Barnes JN, Corkery AT. Exercise Improves Vascular Function, but does this Translate to the Brain? *Brain Plasticity* 2018 Dec 12; 4(1):65-79. doi: 10.3233/BPL-180075.
14. Paillard T, Rolland Y, de Souto Barreto P. Protective Effects of Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol.* 2015 Jul; 11(3):212-9. doi: 10.3988/jcn.2015.11.3.212.
15. Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ.* 2015 Jun;39(2):55-62. doi: 10.1152/advan.00101.2014.
16. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Szabo A, Phillips SM, Wójcicki TR, Mailey EL, Olson EA, Gothe N, Vieira-Potter VJ, Martin SA, Pence BD, Cook MD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun.* 2013 Feb; 28:90-9. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.021.

17. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, De Jager CA, Erickson KI, Fraser G, Kesler S, Levin SM, Lucey B, Morris MC, Squitti R. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2014; 35(2): 74-78
18. Hernández SS, Sandreschi PF, Da Silva FC, Arancibia B, Da Silva R, Gutierrez PJB, Andrade A. What are the Benefits of Exercise for Alzheimer's Disease? A Systematic Review of the Past 10 Years. *Journal of Aging and Physical Activity*. 2015; 23(4): 659-668
19. Irimia A, Torgerson CM, Goh SY, Van Horn JD. Statistical estimation of physiological brain age as a descriptor of senescence rate during adulthood. *Brain Imaging Behav*. 2015 Dec; 9(4):678-89. doi: 10.1007/s11682-014-9321-0.
20. Steffener J, Habeck C, O'Shea D, Razlighi Q, Bherer L, Stern Y. Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiol Aging*. 2016 Apr; 40:138-144. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.014.
21. Campdelacreu J. Parkinson's disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurología*. 2014 Nov-Dec; 29(9): 541-549
22. Koščak Tivadar, B. Physical activity improves cognition: posible explanations. *Biogerontology*. 2017 Aug; 18(4):477-483.
23. Stern Y, MacKayBrandt A, Lee S, McKinley P, McIntyre K, Razlighi Q, Agarunov E, Bartels M, Sloan RP. Effect of aerobic exercise on cognition in younger adults. *Neurology*. 2019 Feb; 92(9): 905-916
24. Bartfay E, Stewart P, Bartfay W, Papaconstantinou E. Is There an Association between Physical Activity and Sleep in Community-Dwelling Persons with Dementia: An Exploratory Study Using Self-Reported Measures? *Healthcare (Basel)*. 2019 Jan 5;7(1):6. doi: 10.3390/healthcare7010006.
25. Dzierzewski JM, Dautovich N, Ravyts S. Sleep and Cognition in Older Adults. *Sleep Med Clin*. 2018 Mar; 13(1):93-106. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.09.009.
26. Van Erum J, Van Dam D, De Deyn PP. Sleep and Alzheimer's disease: A pivotal role for the suprachiasmatic nucleus. *Sleep Medicine Reviews*. 2018 Aug; 40: 17-27
27. Spira AP, Gottesman RF. Sleep disturbance: an emerging opportunity for Alzheimer's disease prevention? *Int Psychogeriatr*. 2017 Apr; 29(4):529-531. doi: 10.1017/S1041610216002131.
28. Lee ATC, Richards M, Chan WC, Chiu HFK, Lee RSY, Lam LCW. Intensity and Types of Physical Exercise in Relation to Dementia Risk Reduction in Community-Living Older Adults. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015 Oct; 16(10): 899.
29. Llamas-Velasco S, Contador I, Villarejo-Galende A, Lora- Pablos D, Bermejo-Pareja F. Physical Activity as Protective Factor against Dementia: A prospective Population-Based Study (NEDICES). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2015 Nov; 21(10): 861-867
30. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, Cosentino S, Schupf N, Xin-Tang M, Gu Y, Stern Y. Physical activity and Alzheimer disease course. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 May; 19(5):471-81. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181eb00a9.
31. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, Dosanjh S, Slowther AM, Khan I, Petrou S, Lall R; DAPA Trial Investigators. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ*. 2018 May 16; 361:k1675. doi: 10.1136/bmj.k1675.
32. 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 4; 13:1593-1603. doi: 10.2147/CIA.S169565.



33. Cancela JM, Ayán C, Varela S, Seijo M. Effects of a long-term aerobic exercise intervention on institutionalized patients with dementia. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2016 Apr; 19(4): 293-298
34. Zucchella C, Sinforiani E, Tamburin S, Federico A, Mantovani E, Bernini S, Casale R, Bartolo M. The Multidisciplinary Approach to Alzheimer's Disease and Dementia. A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment. *Frontiers in Neurology*. 2018 Dec 13; 9:1058. doi: 10.3389/fneur.2018.01058.
35. Yu F, Vock DM, Barclay TR. Executive function: Responses to aerobic exercise in Alzheimer's disease. *Geriatr Nurs*. 2018 Mar-Apr; 39(2):219-224. doi: 10.1016/j.gerinurse.2017.09.005.
36. Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJR, Donders R, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC. The quest for synergy between physical exercise and cognitive stimulation via exergaming in people with dementia: a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Jan; 11(1):3. doi: 10.1186/s13195-018-0454-z.